

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON
- MEDECINE -
U. E. R. LYON-SUD

Année 1979 - N° 36

**INTERET ET LIMITES DU DOSAGE
DE L'ANTIGENE CARCINO-EMBRYONNAIRE
DANS LES CANCERS
BRONCHO-PULMONAIRES ET PLEURAUX.**

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON
et soutenue publiquement le 1^{er} Février 1979
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Régis, Jacques, Charles GONTHIER

Interne des Hôpitaux de Lyon

né le 8 Mai 1949

à SAINT-CHAMOND (Loire)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554215_0026

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON

- MEDECINE -

U. E. R. LYON-SUD

Année 1979 - N°

**INTERET ET LIMITES DU DOSAGE
DE L'ANTIGENE CARCINO-EMBRYONNAIRE
DANS LES CANCERS
BRONCHO-PULMONAIRES ET PLEURAUX.**

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 1^{er} Février 1979

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Régis, Jacques, Charles GONTHIER

Interne des Hôpitaux de Lyon

né le 8 Mai 1949

à SAINT-CHAMOND (Loire)

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON

- MEDICINE -

J. C. R. VIGNAUD

Thèse présentée

pour l'obtention du

INTERET ET LIMITES DU DOSSAGE
DE L'ASTIGMISME CARCINO-EMBRYONAIRE
DANS LES CANCERS
BRONCHO-PULMONAIRES ET PLEURAUX



THÈSE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

en vue de l'obtention du D. M. S. (D. M. S. 1973)

par le Docteur en Médecine

Dr

Philippe GONTHIER

Président du Jury

le 15 Mars 1974

à SAINT-CHAMOND (Loire)

- UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON I -

Président de l'Université	M. le Professeur D. GERMAIN
Vice Président	M. le Professeur E. ELBAZ
Deuxième Vice Président	M. B. ROUSSET
Troisième Vice Président	M. P. BRULA
Secrétaire Général	M. RAMBAUD

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DE L'UNIVERSITE :

Médecine : GRANGE BLANCHE	M. le Docteur B. SALLE (MCA)
ALEXIS CARREL	M. le Professeur R. MORNEX
SUD-OUEST	M. le Professeur J. NORMAND
LYON NORD	Directeur : M. le Docteur J.P. NEIDHARDT
	Directeur honoraire : M. le Professeur A. BERTOYE
Biologie Humaine	M. le Docteur J.P. REVILLARD (MCA)
Techniques de Réadaptation	M. le Docteur A. MORGON (MCA)
Sciences Pharmaceutiques	M. le Professeur BIZOLLON
Sciences Odontologiques	M. le Docteur R. VINCENT
Institut régional d'éducation physique et sportive ..	Président du conseil d'UER : M. le Docteur J.J. COMTET (MCA)
	Directeur M. A. MILLON
Mathématiques	M. le Professeur P. PICARD
Physique	M. le Professeur J. DELMAU
Chimie et Biochimie	M. le Professeur J. HUET
Sciences de la Nature	M. le Professeur R. GINET
Sciences Physiologiques	Mlle le Professeur J.F. WORBE
Institut Universitaire et Technologie n°1	M. le Professeur A. VILLE
Institut Universitaire et Technologie n°2	M. J. GALLET (Directeur ENSAM)
Observatoire	M. M. MONNET (Astronome Adjoint)
Physique Nucléaire	M. le Professeur GUSAKOW
Mécanique	Mlle le Professeur G. COMPTE-BELLOT.



EXAMINATEURS DE LA THESE :

PRESIDENT : Monsieur le Professeur R.TOURAINE.

ASSESSEURS : Monsieur le Professeur J.P DELAHAYE.

Monsieur le Professeur J.BRUNE.

Monsieur le Docteur B. LAHNECHE, M.C.A.

A Papa : sa disparition brutale nous a profondément peiné. Sa vie est pour nous d'une exceptionnelle qualité. Nous souhaitons de tout coeur pouvoir suivre l'exemple qu'il nous a donné.

A notre Président du Jury

Monsieur le Professeur R. TOURAINE.

Nous le remercions pour la formation qu'il nous a permis d'acquérir par un semestre dans son service. Nous avons beaucoup apprécié ses grandes qualités de clinicien. Avec beaucoup de gentillesse, il nous a offert son soutien le plus complet pour ce travail et il nous a donné de nombreux conseils. Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre gratitude et de notre profond respect.

A nos juges

Monsieur le Professeur J.P DELAHAYE.

Nous sommes très touchés par l'honneur qu'il nous fait en acceptant d'être notre juge. Nous lui devons un hommage tout particulier, car par la formation qu'il nous donne, par ses connaissances médicales exceptionnelles et par sa grande disponibilité, il sera notre maître en cardiologie. Nous lui exprimons toute notre reconnaissance pour les conseils éclairés qu'il nous donne pour notre avenir.

Monsieur le Professeur J. BRUNE.

Bien que nous n'ayons pas eu la chance de faire un semestre dans son service, nous connaissons sa notoriété et nous sommes honorés de sa présence dans notre jury.

Monsieur le Professeur B. LAHNECHE, M.C.A.

Les dosages ont été faits dans son laboratoire. Nous le remercions de l'honneur qu'il nous fait en acceptant d'être notre juge.

Nous remercions tout particulièrement :

Monsieur C. ARDIET.

Il est l'âme de notre thèse. Sans lui, tout serait resté à l'état de projet. Il connaît parfaitement l'intérêt et les limites du dosage de l'A.C.E. Ce fut un grand plaisir de travailler avec lui. Nous espérons qu'il ne sera pas déçu par notre travail.

Monsieur le Docteur J.P BERNARD.

Nous le remercions pour l'enseignement qu'il nous a donné au cours de notre semestre. Il sait être près de l'interne pour résoudre les problèmes pratiques. Sa gentillesse adoucit la rigueur de la vie hospitalière. Qu'il soit assuré de notre fidèle attachement et de notre amicale reconnaissance.

INTRODUCTION

I - HISTORIQUE

II - CARACTERISTIQUES DE L'A.C.E

- 1°- Propriétés biochimiques
- 2°- L'A.C.E au centre d'une famille antigénique
- 3°- Répartition dans l'organisme
- 4°- Hypothèse génétique
- 5°- Métabolisme de l'A.C.E

III - LES SUBSTANCES ANTIGENIQUES DES CANCERS BRONCHO-PULMONAIRES

IV - INTERET DES DOSAGES D'A.C.E EN PNEUMOLOGIE

- I - Intérêt du dosage plasmatique de l'A.C.E dans les problèmes diagnostiques et d'opérabilité
- II - Intérêt du dosage d'A.C.E dans les épanchements pleuraux
- III - Intérêt dans les sécrétions bronchiques

V - METHODOLOGIE ET CHOIX DU TAUX PATHOLOGIQUE

- I - Les différentes méthodes de dosage
- II - Taux trouvés chez les témoins
- III - Facteurs influençant le taux sanguin en dehors des cancers pleuro-pulmonaires
- IV - Choix du taux pathologique

VI - ETUDE PERSONNELLE

- I - Répartition des patients
- II - Intérêt diagnostique du dosage d'A.C.E
- III - Valeur pronostique du taux d'A.C.E avant tout traitement
- IV - Variation du taux d'A.C.E en fonction des différents stades de la maladie
- V - Variations du taux d'A.C.E en fonction des différentes thérapeutiques
- VI - Corrélation entre l'évolution clinique et le taux d'A.C.E

VII - DISCUSSION

- 1°- L'A.C.E aide-t-il au diagnostic de cancer ?
- 2°- Un taux d'A.C.E élevé a-t-il un intérêt pronostique ?
- 3°- Existe-t-il une corrélation très stricte entre le volume de la tumeur et le taux d'A.C.E ?
- 4°- Les effets des différentes thérapeutiques sont-ils réguliers sur le taux sérique d'A.C.E ?
- 5°- L'intérêt de la surveillance au long cours dépend-t-il du type histologique et du taux initial ?

VIII - CONCLUSION

IX - BIBLIOGRAPHIE

oOoOo

I N T R O D U C T I O N

Les cancers bronchopulmonaires sont devenus les plus fréquents de tous les cancers chez l'homme. Leur gravité tient à l'évolution de la tumeur qui a une grande tendance à une diffusion loco-régionale, et également à distance. Leur diagnostic est basé sur l'étude locale de la tumeur au moyen d'un bilan radiologique, endoscopique et histologique. Dans ce contexte, la présence d'un antigène facilement dosable dans le sang, spécifique de la nature maligne d'une tumeur en évolution, ouvre beaucoup de perspectives : peut-on faire un diagnostic plus précoce ? Une opacité thoracique constatée chez un malade à haut risque, asymptomatique, est-elle un cancer ? Existe-t-il des stigmates biologiques de dissémination de la maladie grevant le pronostic de la chirurgie d'exérèse ?

GOLD et FREEDMAN en 1965 ont rapporté les premiers l'existence d'un taux élevé d'une substance antigénique présente dans les lésions cancéreuses du colon, mais absente des tissus normaux, qui a été appelée antigène carcinoembryonnaire. En fait cet antigène carcinoembryonnaire (A.C.E) est présent dans les cellules foetales humaines et aussi, à l'âge adulte, retrouvé en très petite quantité au pôle apical des cellules histologiquement bénignes. L'A.C.E passe dans le plasma où il peut être détecté en très faibles quantités. Bien que l'A.C.E ne soit pas spécifique du cancer, l'élévation de son taux dans le plasma, dans les épanchements des séreuses ou le secteur extracellulaire peut être dans certaines conditions, un moyen de diagnostic, de pronostic et de surveillance d'un cancer.

Les méthodes de dosages radioimmunologiques sont capables de détecter des quantités de l'ordre du nanogramme. Le taux d'A.C.E tissulaire le plus élevé se trouve dans les cancers coliques et pancréatiques, mais une élévation tissulaire souvent moins importante a été mise en évidence dans les cancers bronchopulmonaires. Il est vrai, cependant, que l'interprétation d'un taux modérément élevé d'A.C.E n'est pas simple, en raison de réactions croisées, de l'influence du tabac, et de certaines maladies bénignes qui peuvent faire conclure

à de "faux positifs". Inversement, nombre de cancers bronchopulmonaires ou autres ne "secrètent" pas d'ACE, au moins durant toute une partie de leur évolution, entraînant des "faux négatifs". La corrélation avec l'histologie de la tumeur est importante.

Plus qu'un dosage ponctuel, il serait intéressant, pour de nombreux auteurs, de suivre l'évolution du taux tout au long du schéma thérapeutique, pour connaître l'efficacité du traitement. Toute réduction de la masse tumorale par exérèse, radiothérapie, chimiothérapie, devant diminuer le taux sérique d'ACE, si la tumeur est sécrétante.

Dans notre travail, nous avons étudié systématiquement le taux sérique et parfois pleural des cancers pleuraux et pulmonaires histologiquement définis, en essayant de voir si ce dosage avait un intérêt diagnostique et pronostique, en tenant compte des facteurs pathologiques associés. Notre étude porte sur des malades inventoriés dans le service du Professeur TOURAINE. Par des biopsies en cours de fibroscopies bronchiques souvent itératives, par les études macroscopiques et microscopiques des pièces post-opératoires, parfois même par des prélèvements post-mortem, nous avons pu étudier d'une façon précise les corrélations entre les différents types histologiques et le taux sérique d'ACE. Nous avons isolé les différents types histologiques des cancers bronchopulmonaires pour comparer les taux de production dans chacune de ses formes. Pour tout un groupe de malades qui ont été suivis régulièrement du fait des cures itératives de chimiothérapie, nous avons pratiqué des dosages sériques répétés d'ACE pour faire un parallèle avec l'évolution clinique.

Après une période de grand espoir, avec la découverte de GOLD et FREEDMAN puis la découverte d'une élévation du taux sérique d'ACE dans les cancers bronchopulmonaires (LOGERFO 1970), les cliniciens s'occupant de cancérologie ont été déçus par la grande dispersion des taux sériques retrouvés durant l'évolution clinique, par le manque de fiabilité à titre diagnostique, par la difficulté de porter une contre-indication thérapeutique à partir de certains taux. Beaucoup d'entre nous sont en passe de considérer que le dosage d'ACE apporte peu de choses pour la prise en charge diagnostique et thérapeutique des cancers bronchopulmonaires et qu'il existe d'autres moyens beaucoup plus fiables.

L'objet de notre travail est cependant de discuter, à partir de nos observations, la manière d'interpréter les résultats du dosage d'ACE en tenant compte des causes d'erreur, pensant que tout moyen contribuant au diagnostic, à l'évaluation de son extension et de son type d'évolution permettra un meilleur contrôle de la maladie.

oOOo

CHAPITRE I

HISTORIQUE

L'antigène carcino-embryonnaire a été isolé pour la première fois par deux immunologistes canadiens GOLD et FREEDMAN en 1965 dans des extraits de cancers rectocoliques. Ils ont préparé des anti-sérums spécifiques avec des extraits tumoraux en immunisant des lapins.

Différentes préparations tissulaires furent ensuite mises en présence de ces sérums et ils montrèrent qu'il existe une réaction de précipitation pour des adéno-carcinomes coliques, des lésions hépatiques métastatiques et aussi pour des extraits tissulaires de l'intestin foetal entre 2 et 6 mois de gestation. C'est à la suite de cette découverte que fut créé le terme d'antigène carcino-embryonnaire (carcino-foetal) (abréviation anglo saxonne : C.E.A - française:A.C.E).

Durant quelques années, ils pensèrent que cet antigène était absent d'autres organes et qu'il était présent dans 100 % des adénocarcinomes coliques. Grâce à des méthodes de détection plus sensibles, d'autres équipes allaient montrer l'inexactitude de ces conceptions. Tant que l'A.C.E n'était trouvé que sur la membrane ou au pôle apical des cellules cancéreuses, il n'avait qu'un intérêt limité mais GOLD puis THOMSON en 1969 effectuèrent des dosages d'A.C.E dans le sang par une méthode radioimmunologique. Ces équipes de biologistes pensèrent alors qu'il était possible de faire un diagnostic de cancer du côlon ou du rectum grâce à une simple prise de sang.

En fait, il fut montré que l'A.C.E n'était pas spécifique de cancer colique. Plusieurs auteurs trouvèrent d'une part que l'A.C.E était présent dans d'autres tumeurs dérivées du pancréas, du foie, du poumon (LOGERFO 1972 - PUSZTASZERI 1972 - SIZARET 1973), du tractus génito-urinaire (REYNOSO et COLL 1972), de certaines tumeurs nerveuses (REYNOSO) ou du sein, d'autre part qu'il existait une élévation du taux sérique d'A.C.E dans les tumeurs bénignes ou inflammatoires du côlon (MARTIN and MARTIN 1972) ou du foie telles que les cirrhoses (KUPCHIK et ZAMCHECK 1972) et qu'inversement l'A.C.E sérique n'était pas toujours élevé dans les tumeurs coliques de petit volume.

Après ces découvertes, il semble que la recherche de témoins biologiques dans les maladies cancéreuses donne des résultats intéressants : l'importance du dosage radioimmunologique de l'antigène carcino-embryonnaire dans le pronostic et le traitement post-opératoire des malades atteints de carcinome du côlon droit ou gauche ou du rectum n'est plus discutée par personne (ZAMCHEEK 1974 - MACH 1974).

Dans la pathologie du sein, les dosages sont normaux dans les mastopathies bénignes, les résultats sont élevés dans 54 % des tumeurs volumineuses (T3 - T4), dans 82 % des cas avec métastases extra-ganglionnaires et dans 92 - 94 % des cas avec métastases ganglionnaires et extra-ganglionnaires ou dans les récidives (HENRY 1976).

Les pourcentages d'élévation de l'A.C.E dans les autres cancers digestifs sont très importants pour les tumeurs primitives du pancréas (80 à 100 %) mais moins pour les tumeurs du foie et des voies biliaires (65 %), et pour celles de l'estomac (50 à 55%).

HALL et LAURENCE en 1972 trouvent un A.C.E sérique anormal chez 70 % pour un cancer de la vessie, puis récemment est prouvé, à titre diagnostique, l'apport du dosage d'A.C.E dans le L.C.R (ARDIET 1977). L'intérêt et l'élévation du taux d'A.C.E sérique en pathologie pulmonaire est diversement apprécié selon les équipes.

Si on effectue une étude quantitative de l'activité de l'antigène carcino-embryonnaire sur des extraits de tumeurs l'A.C.E étant décelé par un dosage radioimmunologique et mis en corrélation avec le poids tissulaire humide, seuls les épithéliomas pulmonaires et gastro-intestinaux ont une activité A.C.E assez conséquente. Les différentes tumeurs secrètent des taux très variables. Par contre, s'il est vrai que l'on trouve de l'A.C.E chez le fœtus ou dans un foie normal ou cirrhotique, c'est à des taux beaucoup moins importants.

Initialement, certaines études montraient un taux élevé d'A.C.E sérique dans 60 % des cancers broncho-pulmonaires considérés globalement (LAURENCE 1972). Des travaux plus précis ont étudié l'A.C.E en tenant compte de l'histologie, du volume de la tumeur et de la diffusion de la maladie (FORD 1977 - KLEISBAUER 1976 - VINCENT 1975) mais il existe d'assez grandes divergences lorsqu'on compare les résultats. Cela tient, comme nous le verrons ultérieurement, aux différentes techniques de dosage et de mesure, au taux considéré comme

pathologique et à l'imprécision de la classification des stades de la maladie cancéreuse.

CORTES (1976) - NYSTROM (1977) ont comparé les taux d'A.C.E sérique et d'A.C.E des épanchements pleuraux et ascitiques. LOEWENSTEIN (1976) démontre que la mesure de l'A.C.E dans le liquide d'ascite et de plèvre est un complément de la cytologie dans la détection de malignité. Aucun travail important n'a encore été effectué sur l'intérêt de l'A.C.E dans les liquides pleuraux. Enfin, et c'est une lacune regrettable dans nos connaissances, le métabolisme de l'A.C.E n'a pratiquement pas été étudié chez l'homme.

oooo

CHAPITRE II

C A R A C T E R I S T I Q U E S D E L' A . C . E

L'A.C.E comme l' α -foetoprotéine est une substance produite par les cellules cancéreuses et entre dans le cadre des antigènes tumoraux : elle est identifiée par des anti-sérums obtenus chez l'animal mais elle n'est pas un antigène au sens strict du terme car elle n'est pas immunogénique pour l'homme : si GOLD en 1967 avait mis en évidence des anticorps anti-A.C.E circulant chez des malades porteurs d'un cancer digestif, aucune équipe (LOGGERFO - ZAMCHECK et BURTIN) n'a retrouvé ces résultats.

1° - PROPRIETES BIOCHIMIQUES

L'A.C.E est une glycoprotéine de poids moléculaire 200.000 environ identifiée par GOLD dans les extraits tissulaires de cellules cancéreuses et embryonnaires.

C'est un antigène tissulaire soluble dans l'acide perchlorique. En fait, comme on l'a vu, il est présent aussi dans certains tissus normaux.

55 % de son poids moléculaire en moyenne est lié à la présence de résidus osidiques mais leur nombre varie. Le fucose serait présent uniquement dans les extraits de tissus cancéreux. Les glycoprotéines ne sont que partiellement sous contrôle génétique d'où les variations considérables possibles. On trouve une hétérogénéité de taille. Cette micro-hétérogénéité est surtout due aux résidus osidiques intermédiaires et périphériques alors que ceux qui se trouvent près de la structure protéinique sont stables : il existe, par exemple, des variations du contenu osidique entre des préparations isolées d'une même tumeur. La teneur en acide sialique varie selon que l'A.C.E est extrait des métastases hépatiques ou pulmonaires d'un cancer colique (GOLD).

De même, il existe une variation, moins importante il est vrai, dans le contenu en amino-acide (45 % du PM) (entre, par exemple, un A.C.E provenant d'un tissu colique et des métastases d'une tumeur gastrique). Cette macromolécule a une mobilité β à l'électrophorèse mais à l'ultracentrifugation l'A.C.E extrait d'hépatome primitif se répartit sur trois pics (GOLD). D'autres extraits

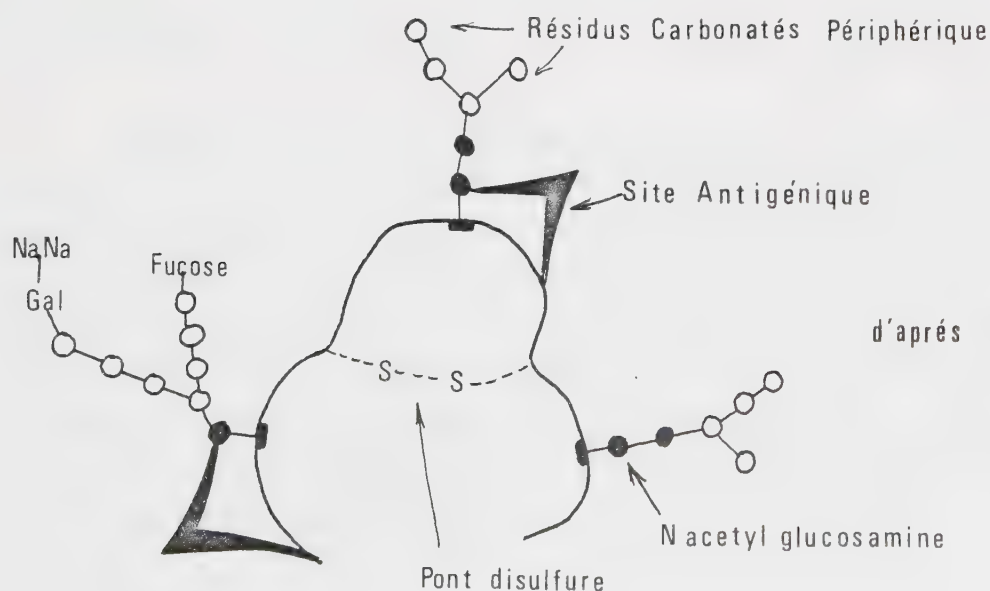
tissulaires peuvent être séparés en fractions différentes. D'autres biochimistes ont séparé deux fractions d'A.C.E ($A.C.E_m$ et $A.C.E_p$) différentes par leur affinité avec la concanavoline A (KOSAKI et YAMAMOTO).

Ainsi devant une telle hétérogénéité biochimique, la définition de l'A.C.E ne peut être basée que sur la spécificité de la réaction immunologique avec un anti-sérum anti-A.C.E.

2° - L'A.C.E EST AU CENTRE D'UNE FAMILLE ANTIGENIQUE

GOLD et FREEDMAN avaient préparé des anti-sérums anti-A.C.E en injectant des extraits de métastases d'adéno-carcinome colique chez le lapin et la chèvre. L'A.C.E migre avec les β globulines à l'électrophorèse et son activité antigénique en spectrophotométrie est trouvée à un pic de 280 nm. Ces auteurs avaient obtenu une seule bande en réaction avec l'anti-sérum. Toutes les tumeurs digestives ainsi testées avaient une même activité antigénique. Ils retrouvaient de la même façon de l'A.C.E dans les tissus foetaux du foie, pancréas et intestin entre les 2ème et 6ème mois de vie foetale.

Les sites antigéniques se situent dans la sub-structure protéinique ou dans les résidus osidiques les plus profonds : en effet une dégradation de 85 % des résidus osidiques par hydrolyse enzymatique n'enlève pas l'activité antigénique.



d'après ROGERS

L'existence du pont disulfure à l'intérieur de la protéine est nécessaire à l'activité antigénique.

La spécificité de l'A.C.E pour les adéno-carcinomes du tractus digestif fut remise en cause et il existe plusieurs substances ayant un comportement immunologique "A.C.E Like".

Un certain nombre de glycoprotéines peut avoir une réaction antigénique croisée avec l'étude radioimmunologique de l'A.C.E.

Il existe une partie antigénique commune contenue dans la partie protéique et le reste de la glyco-protéine varie. Ainsi il est évident que l'anti-sérum anti-A.C.E n'est pas monospécifique, la spécificité des sérums anti-A.C.E représente même un problème majeur. Il existe une hétérogénéité limitée à l'intérieur d'une même préparation et entre les préparations extraites de tumeurs différentes (PLOW 1975 et URBA 1976).

Ces différences sont :

- a) des variations de quantités et de compositions en amino-acides et résidus osidiques ;
- b) une hétérogénéité du point iso-électrique ;
- c) une hétérogénéité de migration à la chromatographie échangeuse d'ions ;
- d) une hétérogénéité de densité ou par unité de poids ;(masse volumique)
- e) des variations individualisées par des méthodes physico-chimiques et immuno-chimiques.

Des méthodes de préparation plus spécifiques et plus purifiées ont permis d'isoler des sub-unités d' A.C.E comme le C.E.A - S ou le C.E.A - M.

En somme, on doit considérer l'A.C.E comme une substance *foncièrement hétérogène* incluse dans une famille de glyco-protéines ayant une structure immuno-chimique identique ou très voisine mais différente par un certain nombre de propriétés physico-chimiques. Des études poussées sont en cours pour trouver des méthodes de purification plus sensibles, des critères plus exigeants afin de préciser les différences entre l'A.C.E produit par les divers organes et, qui sait même, essayer de trouver une spécificité exacte pour chacun d'entre eux : ainsi si l'on pouvait, par exemple, montrer que l'A.C.E du côlon est différent de celui du poumon, cela aurait un intérêt diagnostique considérable.

Comme nous l'avons vu, certains antigènes présents dans divers organes peuvent avoir des réactions croisées avec l'A.C.E selon les anti-sérums utilisés :

1) Le plus fréquent et le plus commun est le N.C.A (BURTIN) Non-specific Cross-reacting Antigen ou Normal Glyco Protein.

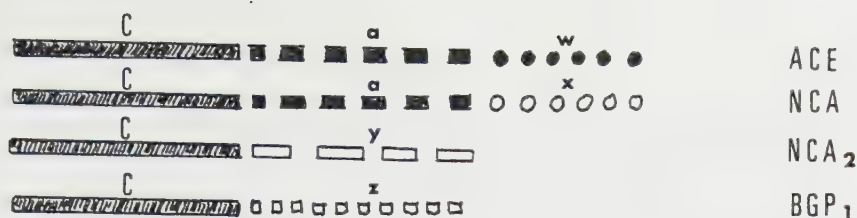
C'est une glyco-protéine de poids moléculaire 60000. Le N.C.A est un constituant régulier des extraits perchloriques de tumeurs et un contaminant tenace des préparations d'A.C.E dans lesquelles il est difficile à détecter et à séparer à cause de ses propriétés physico-chimiques assez semblables et à cause des sites immuno-réactifs identiques aux deux molécules. Ils ont une distribution similaire à travers les différents tissus et une localisation cellulaire quasiment identique.

Le problème est de savoir si le dosage du N.C.A avait un intérêt en pratique courante (le poumon est un organe particulièrement riche en N.C.A). VON KLEIST en 1976 montre que le N.C.A est fortement augmenté dans 31 cas d'affections pulmonaires bénignes en donnant des taux souvent plus élevés que ceux observés dans le cancer du poumon où l'augmentation est inconstante. Ainsi le dosage du N.C.A n'est pas un moyen pour dépister un cancer du poumon survenu sur une maladie chronique de cet organe mais il peut être utile en pneumologie pour dépister des maladies inflammatoires et d'autres conditions pathologiques telles que la tuberculose, les bronchites chroniques (le N.C.A est présent dans les macrophages alvéolaires du poumon alors que l'A.C.E en est absent).

2) D'autres antigènes avec réaction croisée :

- Le N.C.A₂ est une autre glyco-protéine ayant à la fois un déterminant antigénique commun avec l'A.C.E mais aussi un déterminant spécifique. On en trouve en grande quantité dans le tissu normal et il est aussi soluble dans l'acide perchlorique (BURTIN).

- Le B.G.P₁ (Biliary glyco-protein 1) essentiellement présent dans la bile a aussi une réaction croisée avec l'A.C.E.



D'après BURTIN

C : partie antigénique commune

a : commun à A.C.E et N.C.A

w - x - y - z : spécifique de chaque molécule.

Il existe de plus une réaction croisée avec les antigènes des groupes sanguins prouvée par la réactivité de l'A.C.E avec un anticorps anti-groupe sanguin mais, fait important, quand on étudie quantitativement le phénomène on remarque que seule une partie des molécules de l'A.C.E précipite. La proportion des molécules d'A.C.E portant le déterminant de groupe sanguin est variable, elle est comprise entre 50 et 80 % (spécificité H, A ou LEWIS).

Il est nécessaire de savoir que si certains sujets ont dans leur sérum des anticorps anti-groupes sanguins et que l'A.C.E pris comme référence possède un déterminant de groupe sanguin une inhibition supplémentaire peut être obtenue et par conséquent fausser complètement le dosage.

3° - REPARTITION DANS L'ORGANISME

Certains auteurs ont effectué une étude quantitative de l'activité de l'antigène carcino-embryonnaire sur des tissus tumoraux, foetaux ou des tissus adultes non malins provenant de divers organes. L'A.C.E décelé par un dosage micro-radioimmunologique a été mis en corrélation avec le poids tissulaire humide. Les épithéliomas gastro-intestinaux ont un taux d'A.C.E très fort (230 - 2727 ng/g) d'après KHOO (1973), les épithéliomas pulmonaires ont un taux modéré (69 - 950 ng/g) le niveau d'A.C.E est généralement bas pour les autres néoplasmes. Il est possible de déceler dans l'appareil gastro-intestinal et le pancréas une activité d'A.C.E chez le foetus et chez l'adulte sain. Les différences de taux moyens d'A.C.E dans les foies normaux ou cirrhotiques ne sont pas considérables. La muqueuse normale de l'intestin secrète de l'A.C.E comme par exemple l'iléon de l'adulte sain. On peut isoler de l'A.C.E dans le suc pancréatique, dans la bile, les liquides de sécrétion gastrique.

De même, pour le poumon par lavage broncho-alvéolaire, il est possible de trouver des quantités non négligeables d'A.C.E chez les personnes bien portantes. Il existe aussi dans la salive. Normalement l'A.C.E est pratiquement indosable dans le L.C.R, le liquide pleural et l'urine.

La localisation cellulaire de l'A.C.E est étudiée par plusieurs méthodes.

L'étude par la méthode peroxydase antiperoxydase sur des tissus congelés fixés au formole (GOLDINBERG 1976) ou l'étude en immunofluorescence (VON KLEIST 1969) permet de localiser l'A.C.E. La fluorescence est située dans la membrane de la cellule cancéreuse et au pôle apical de la cellule glandulaire qu'il s'agisse des cellules tumorales ou des cellules normales de l'intestin foetal. Cette orientation vers la lumière de la glande suggère la sécrétion d'antigène. En dehors des cellules tumorales, on trouve mais en quantité moindre de l'A.C.E dans des cellules cytologiquement atypiques et dans des cellules normales.

Par les méthodes immunopéroxydasiques, on retrouve la coloration caractéristique de l'A.C.E non seulement dans les tumeurs malignes (estomac, côlon, rectum, pancréas, poumon), mais aussi dans quelques tumeurs bénignes, par exemple au niveau des zones marginales bénignes d'un cancer du côlon ou dans la muqueuse des colites inflammatoires. Mais la coloration obtenue est beaucoup plus faible que pour une tumeur maligne.

Il est intéressant en plus de constater avec un immun-sérum anti-côlon normal que les antigènes normaux de la cellule n'ont pas tous disparu dans une tumeur colique.

L'A.C.E est synthétisé dans le cytoplasme avant d'être excrété au pôle apical de la cellule. *La signification de la synthèse est inconnue* ainsi que son passage dans le sang. NEVILLE (1974) pense que la présence d'A.C.E dans le sang peut refléter une redistribution du stockage qui doit normalement aller dans la lumière du tube digestif. MAC SIVEEN (1977) a montré qu'il existait une diffusion différente de l'A.C.E dans le torrent circulatoire en fonction de l'organe intéressé. Il diffuse plus à partir des cellules tumorales du poumon qu'à partir de celles du côlon. S'agit-il d'un problème de micro-vascularisation des tumeurs ? Existe-t-il une fuite physiologique dans le tube digestif ?

En ce qui concerne la détection des tumeurs productives d'A.C.E par

des techniques scintigraphiques, elle a été un échec pendant environ six années.

PRIMUS (1972) utilise des anticorps anti-A.C.E marqués à l'Iode 131 pour étudier la localisation de la tumeur. L'expérience a été conduite chez des hamsters porteurs de greffes de carcimones du côlon humain. La localisation des anticorps marqués à l'Iode 131 dans les sites tumoraux est clairement visible 48 heures après l'injection mais plusieurs problèmes se manifestent à l'emploi d'un tel marqueur. Premièrement, la nécessité d'avoir des anticorps très purifiés car des globulines non spécifiques marquées peuvent être introduites dans le sang et marquer la tumeur. En second lieu la présence d'antigène circulant peut entraîner la formation de complexes antigènes-anticorps consommant ainsi les anticorps marqués et se déposant au niveau du rein ou du poumon avec le risque de donner des images parasites.

Enfin en dernier lieu, la clearance des anticorps est particulièrement lente et tend à diminuer le contraste entre la tumeur et le tissu sain (KAPLAN 1976). Donc les anticorps anti-A.C.E marqués n'ont pas le même intérêt que le Gallium 67, le Technetium 99 ou la Tétracycline marquée pour la détection d'une tumeur et de leurs métastases.

Récemment, GOLDENBERG (1978) a montré des cas de détection externe réussie grâce à l'emploi :

- d'anticorps hautement purifiés de forte activité spécifique,
- d'appareillage permettant une très bonne détection et le traitement des images scintigraphiques,
- d'un second traceur exclusivement intravasculaire car on doit soustraire l'activité de façon pondérée.

Il n'existe pas toujours une corrélation entre le volume tumoral et le taux sanguin d'A.C.E, pas plus qu'il n'y a de relation entre l'agressivité de la tumeur et le taux sanguin (GOLDENBERG 1976). Par contre, un rapport de sécrétion relativement constant peut être trouvé entre la tumeur primitive et les métastases.

4° - HYPOTHESE GENETIQUE

De nombreux auteurs ont essayé d'expliquer les mécanismes de production d'A.C.E.

Initialement, par analogie avec l' α foetoprotéine on pensait que l'A.C.E était secrété par des cellules en division rapide comme cela existe chez le fœtus ou dans les processus d'inflammation. En réalité, toutes les cellules en division ne secrètent pas d'A.C.E.

D'autres (GOLD - BELL 1976) émettent l'hypothèse de "reversion génétique". L'organisation foetale se fait à partir de cellules souches indifférenciées vers des cellules à fonction précise dans lesquelles une grande partie du génome est réprimée. La répression s'effectuant graduellement chez le fœtus, il ne persiste qu'une infime quantité de certaines productions dans les cellules adultes. La carcinogénèse s'accompagne d'une dérégulation de certaines parties du génome avec l'acquisition ou la réapparition d'antigènes "tumoraux".

La troisième hypothèse avance que la cancérisation des cellules augmenterait la quantité des A.R.N messagers ou allongerait leur durée de vie. Il y aurait ainsi une production accrue de certaines substances qui n'existent normalement qu'à l'état de traces. Cette hypothèse expliquerait l'augmentation de l'A.C.E tissulaire non seulement au niveau de la tumeur mais aussi autour de celle-ci dans le tissu sain (à des taux moins importants il est vrai). Elle expliquerait par ailleurs les très faibles quantités trouvées dans les tissus d'adultes sains. Ainsi la cancérisation changerait simplement la quantité d'A.C.E produite.

5° - METABOLISME DE L'A.C.E

Le métabolisme de l'A.C.E a été peu étudié et de nombreuses inconnues demeurent sur les mécanismes de passage dans le sang circulant à partir des cellules qui sont les lieux de production, sur le métabolisme hépatique et sur son épuration rénale. Pour effectuer des études précises chez l'homme, il conviendrait d'injecter de l'A.C.E marqué puis de pratiquer des comptages urinaires et sanguins. Cela pose bien entendu un problème d'éthique.

Des expériences de ce type ont néanmoins été faites chez l'animal. SHUSTER (1973) a injecté des quantités connues d'A.C.E marqué chez le lapin et le chien, il observe que 70 % de la quantité injectée disparaît de la circulation en une heure. Le foie est le premier site d'accumulation et il ne trouve

que des traces d'A.C.E dans les reins, les poumons, la rate et le côlon. Mais des injections répétées et séquentielles font apparaître que l'A.C.E est biologiquement hétérogène. Son devenir métabolique varie avec sa structure biochimique dont on a vu qu'elle était éminemment variable.

Chez l'animal, il y aurait deux fractions différentes :

- l'une à dégradation rapide retirée rapidement du plasma,
- l'autre ne disparaissant que lentement.

Au niveau des urines, la chromatographie permettrait de différencier deux fractions parmi les produits de dégradation de l'A.C.E.

Le comportement métabolique de l'A.C.E est probablement analogue à celui des autres glyco-protéines du sérum.

Les glyco-protéines sont retirées de la circulation par le foie mais la teneur en acide sialique aurait un rôle : plus la quantité d'acide sialique est importante dans la molécule, plus le catabolisme hépatique est rapide. L'A.C.E contient de l'acide sialique en quantité variable et cela peut expliquer en partie les fluctuations observées.

Chez l'homme après une résection complète d'une tumeur colique, les taux plasmatiques d'A.C.E tombent à leur niveau de base dans un délai qui varie entre deux et dix huit jours (LAURENCE 1972 - LOGERFO 1972) sans qu'il existe une explication précise sur une telle variation. CHU signale une augmentation transitoire des taux dans les jours qui suivent une exérèse chirurgicale complète d'une tumeur colique et suggère que l'acte chirurgical provoque la production d'"A.C.E like" par les tissus lésés. BETTEMORG et POIRIER 1975 observent des chutes du taux d'A.C.E une semaine après les traitements jugés efficaces de cancers bronchiques (chimiothérapie ou radiothérapie par exemple). Dans notre expérience personnelle dans le cas du poumon, nous pensons qu'il faut quatre semaines environ pour que le taux se normalise après un acte chirurgical tel qu'une exérèse pulmonaire. Le traumatisme opératoire est important et la thoracotomie entraîne une souffrance transitoire de tout l'arbre bronchique avec des à-coups hémodynamiques.

A titre d'exemple, AUBANEL (1977) montre que le simple fait de réaliser une fibroscopie bronchique avec un lavage alvéolaire entraîne dix minutes après l'examen, une augmentation du taux plasmatique d'A.C.E significative. ALEXANDER (1976) a étudié le délai de normalisation de l'A.C.E sérique chez les fumeurs qui avaient arrêté de fumer. L'A.C.E a été mesuré un mois, trois

et six mois après l'arrêt du tabac. Les patients qui avaient un taux d'A.C.E élevé sous l'effet du tabac normalisent leur sérum à l'arrêt de l'intoxication au bout de quatre à douze semaines.

Sur le plan rénal, l'A.C.E et ses fractions de dégradation sont filtrés au niveau du glomérule et on peut retrouver une activité dans les urines, mais il ne semble pas y avoir un catabolisme important lié au parenchyme rénal après réabsorption tubulaire à la différence de la β_2 microglobuline qui subit une dégradation rénale importante. Cependant, dans l'interprétation d'un taux sérique d'A.C.E il conviendrait de tenir compte d'une insuffisance rénale qui diminuerait la clearance rénale de l'A.C.E. En outre, il existe le cas particulier d'un certain nombre de tumeurs développées aux dépens des voies urinaires et qui secrètent de l'A.C.E dans les urines (tumeurs de vessie par exemple). On ne retrouve alors pas de corrélation entre les taux plasmatiques et urinaires car l'A.C.E est secrété directement dans les urines (CHU 1975 - HALL 1972).

oOOo

CHAPITRE III

LES SUBSTANCES ANTIGENIQUES DES
CANCERS BRONCHOPULMONAIRES

Une grande variété de substances antigéniques sont présentes dans les cancers du poumon et les réactions hôte-tumeur ont une importance non négligeable dans le pronostic de la maladie.

Depuis de nombreuses années il a été constaté que l'évolution du cancer était plus sévère chez les sujets ayant une *anergie tuberculinique*. La diminution de l'immunité favoriserait son évolution mais selon certains auteurs l'apparition d'une tumeur cancéreuse diminue les réactions immunitaires du sujet ce qui facilite le propre accroissement de la masse néoplasique et l'apparition des métastases. Les cellules cancéreuses produisent des facteurs tumoraux entraînant une dépression de la réponse immunitaire d'un antigène quelqu'il soit. L'A.C.E est-il le symbole le plus fidèle de cette déficience ?

L'état d'immuno-incompétence d'un patient porteur d'un cancer peut être évalué par plusieurs manières telles que les tests cutanés type dinitrochlorobenzène (D.N.C.B) que nous ne détaillerons pas.

Plusieurs auteurs ont montré l'existence d'une corrélation entre les variations du taux d'A.C.E et les variations du T.T.L in vitro (ZAMCHECK 1974) de même qu'entre le taux de lymphocyte circulant et le taux d'A.C.E. GAUTIER (1976) a cherché, pour prévoir l'évolution des cancers bronchiques soumis à un traitement, à comparer le taux d'A.C.E, les réactions cutanées d'hyper-sensibilité retardée, le taux des lymphocytes circulant et le taux d'inhibition in vitro de la migration des leucocytes (taux de M.I.F sérique). Il a montré que les malades opérés radicalement ont un taux d'A.C.E bas, une absence de stimulation lymphocytaire avec un test d'inhibition négatif. Par contre, les malades en phase terminale avec un taux d'A.C.E très élevé et le test d'inhibition négatif témoignent une insuffisance immunitaire.

En dehors de l'étude de l'immunité dans les cancers du poumon qui est un chapitre très vaste, certains ont étudié les marqueurs présents dans les cancers du poumon. Les buts de leur étude sont :

- 1) la détection du cancer dans les populations à haut risque,
- 2) l'aide dans le diagnostic différentiel avec les autres maladies pulmonaires,

- 3) l'aide pour déterminer le stade de la maladie et son pronostic,
- 4) la détection précoce des rechutes sur récurrences.

Avec HERBERMAN (1977) on les classe en six familles :

I Oncofetal

Antigène carcino-embryonnaire

II Placentaire

Gonadotrophine humaine chorionique (H.C.G)

Lactogène humaine placentaire

Phosphatases alcalines placentaires

III Autres hormones ectopiques

Pro-ACTH

Calcitonine

Hormone anti-diurétique (A.D.H)

Parathormone

β lipoprotéine

IV Antigènes associés à un organe

Antigènes associés des tumeurs du poumon (H_U L.T.A.A)

V Antigènes normaux et leur variante

Ferritine

Lactoferrine

K - Caséine

β_2 microglobuline

Cerulo-plasmine

VI Antigènes détectés par réponses immunisées de l'hôte

Immunité cellulaire

- les tests cutanés d'hypersensibilité
- inhibition de la migration des leucocytes
- les réponses lympho-prolifératives

Anticorps

- complexes antigène - anticorps.

Leur étude systématique serait trop longue :

par exemple :

- l'antigène H_U L.T.A.A qui est un excellent marqueur de cancer du poumon (78 % de positif) ;

- certains ne sont présents que dans un certain type histologique comme la calcitonine et la parathormone pour les carcinomes anaplasiques à petites cellules (MACKENZIE 1977).

Les études simultanées de ces antigènes sont utiles pour voir leur complémentarité. La Ferritine par exemple est augmentée dans les maladies du foie, les leucémies aiguës, les cancers de cellule germinale testiculaire... GROPP (1977) définit l'intérêt du dosage concomitant de l'A.C.E et de la Ferritine dans les cancers du poumon surtout pour les rechutes et les métastases. Pour la gonadotrophine chorionique humaine (1976) GAILANI trouve 6 cas sur 68 où il existe une élévation concomitante de l'A.C.E et de l'H.C.G ; il montre que le taux plasmatique et la gonadotrophine chorionique humaine a une valeur limitée comme marqueur biologique et surveillance d'un cancer non trophoblastique.

Quant à la β_2 microglobuline petite protéine de membrane dont certains auteurs avaient décrit des valeurs élevées dans le sérum des syndromes prolifératifs et dans plusieurs tumeurs solides dont le carcinome bronchique nous avons montré la grande dispersion des résultats (ARDIET 1977 et Thèse MARCHAND 1978) qui enlève à ce dosage tout intérêt en pathologie pulmonaire.

Enfin l'Alpha-fœtoprotéine est exceptionnellement augmentée dans les cancers du poumon (1 cas/30 GRIGOR 1975) et n'a pas d'utilité courante.

FRANCHIMONT (1976) a fait une étude simultanée de 5 antigènes : A.C.E, alpha-fœtoprotéine, H.C.G, β H.C.G et caséine. Dans 67 % des cas il y a un antigène dont le taux est augmenté dans les cancers du poumon au début (14,7 % dans les maladies bénignes). Ce pourcentage passe à 92 % quand il y a des métastases mais l'A.C.E est positif dans 40 cas sur les 43 sérums positifs au début de la maladie. (Etude faite sur 148 Cancers du poumon)

Les marqueurs biologiques déjà nombreux vont permettre certainement dans l'avenir de grands progrès dans le diagnostic des cancers mais il n'existe pas actuellement de marqueur idéal. L'A.C.E reste sans aucun doute le plus intéressant en pratique courante.

CHAPITRE IV

I N T E R E T D E S D O S A G E S D ' A C E
E N P N E U M O L O G I E

I - INTERET DU DOSAGE PLASMATIQUE DE L'A.C.E :

Dans les problèmes diagnostiques et d'opérabilité, les dosages d'A.C.E apportent-ils un élément utile dans leurs discussions ? La fréquence des cancers broncho-pulmonaires primitifs est en hausse partout dans le monde, la Grande-Bretagne détenant le record. La mortalité par cancer bronchique le place au premier rang pour les cancers de l'homme surtout entre 50 et 60 ans. Les diagnostics plus précoces et plus sûrs s'expliquent par l'affinement des prélèvements cyto-histologiques (la cytologie des crachats, brossage et biopsie par fibroscopie). La chirurgie restela base de toute thérapeutique et l'unique chance de survie prolongée du malade, mais seulement 1/4 des cancers sont opérables au moment du diagnostic. Comment effectuer un dépistage plus précoce pour envisager une exérèse chirurgicale carcinologiquement valable ? La Mayo clinic en 1975 avait proposé pour améliorer le dépistage d'effectuer un cliché thoracique et une étude cytologique des crachats chez tous les hommes à haut risque : c'est-à-dire de plus de 45 ans et fumant 40 cigarettes par jour au moins - 9 cancers épidermoïdes invisibles à la radiologie (8/1000) ont été dépistés. L'examen cytologique des crachats est un bon moyen de dépistage surtout sur les cancers localisés aux bronches souches avant qu'ils ne soient parlants radiologiquement mais le dépistage cytologique systématique n'est pas envisageable en France. Le risque de faux positif est de 1 % et la lecture des lames nécessite un laboratoire spécialisé. La recherche de cellules malignes dans le sang circulant après leuco-concentration, proposée il y a quelques années, n'est pas actuellement de pratique courante.

La fibroscopie avec éventuellement brossage pour les images suspectes périphériques ou lavage associé à des biopsies répétées a permis de très grands progrès dans le diagnostic précoce. R. TOURAINE (1977) a montré que l'usage combiné des biopsies bronchiques au cours des fibroscopies et du brossage éventuellement sous amplificateur de brillance pour étude cytologique permettent le diagnostic dans 79 % de cancers de siège proximal, dans 100 % de siège périphérique proche et 62 % de siège périphérique lointain.

Les caractères cytologiques des cellules malignes sur brossage indiquent souvent le type histologique du cancer tel que les carcinomes malpighiens kératinisant ou les cancers anaplasiques à petites cellules. Cependant, il existe dans 15 % des cas des biopsies et des brossages négatifs ou d'interprétation discutable (prélèvement trop petit, cellules métaplasiques sans critère formel

de malignité...)). On constate dans ces cas là *tout l'intérêt théorique d'un marqueur biologique de cancer* qui serait positif alors que les autres moyens diagnostiques seraient déficients.

La seconde préoccupation de la cancérologie est de cerner le degré d'envahissement loco-régional ou de dissémination métastatique, *c'est le problème de l'opérabilité*. Les thoracotomies "blanches" ne sont pas exceptionnelles. En dehors des critères fonctionnels et généraux, la sélection des malades à opérer se fonde sur :

1° - Les critères histologiques

On oppose schématiquement épithéliomas différenciés comme le sont généralement les carcinomes épidermoïdes et adéno-carcinomes aux tumeurs indifférenciées et aux carcinomes anaplasiques à petites cellules.

Les carcinomes anaplasiques à petites cellules représentent un groupe histologique à part par leur rapidité d'évolution, par leur large diffusion péri-bronchique aboutissant à l'envahissement médiastinal. La tumeur est constituée de nappes compactes de cellules juxtaposées les unes aux autres sans aucune organisation ayant parfois une forme de graines d'avoine. Les recherches récentes montrent qu'il s'agit d'un type carcinomateux spécial et autonome. BELL (1976) démontre qu'il existe deux sortes d'antigènes sur la membrane des cellules tumorales des cancers du poumon à petites cellules et qui ne sont pas présentes sur les cellules normales.

1) un antigène dérivé des cellules épithéliales endodermiques comme on trouve dans le tube digestif (canaux hépatiques et pancréatiques, muqueuse colique...) ;

2) un antigène dérivé des cellules de la crête neurale analogue à ceux trouvés dans le système parasympathique et le système nerveux périphérique.

En second lieu, l'existence en microscopie électronique de granulations neuro-sécrétoires analogues à celles des tumeurs carcinoïdes est un argument de plus en faveur de l'originalité de ces tumeurs.

Ce type de cancer bronchique est une contre-indication chirurgicale et possède un mauvais pronostic.

KHOO (1973) a montré par méthode radioimmunologique un contenu tissulaire en A.C.E important à partir de cinq prélèvements de carcinomes anaplasiques à petites cellules ou de leurs métastases hépatiques et lymphatiques. (il y avait respectivement 441, 950, 656, 63 et 815 ng/g de tissus, un taux supérieur à 200 ng/g est considéré comme important).

Les carcinomes épidermoïdes forment la variété la plus fréquente (60 %). Leurs structures rappellent celles de l'épiderme avec des cellules pavimenteuses et parfois des ponts inter-cellulaires. Mais tous les intermédiaires existent avec les cellules de type basal (noyau volumineux avec un cytoplasme pauvre). Les éléments tumoraux se groupent en travées plus ou moins irrégulières dans un stroma fibreux pur ou dissocié par l'oedème et les cellules inflammatoires. Il existe souvent une nécrose centro-tumorale. Le degré de différenciation est apprécié sur l'abondance de la kératinisation et on admet une certaine corrélation entre le degré de différenciation et l'évolutivité tumorale, les formes les moins différenciées étant en principe les plus malignes. PASCAL (1977) en pratiquant les colorations immuno-histologiques de l'A.C.E dans les carcinomes du poumon ne trouve sur 9 cancers épidermoïdes que 2 résultats positifs. Il montre que les carcinomes épidermoïdes n'ont généralement pas d'A.C.E sauf les mieux différenciés qui ont des plages kératinisantes ou pré-kératinisantes. KHOO (1973) avait aussi trouvé dans ses études quantitatives tissulaires des valeurs basses comprises entre 100-300 ng/g de tissus pour les épidermoïdes.

Les adéno-carcinomes broncho-pulmonaires représentent 15 % des cas. Les cellules cylindriques ou cubiques ont des noyaux irréguliers et un protoplasme rempli d'inclusion, avec parfois présence de mucus. Leur nature primitive ou métastatique n'est pas facile à déterminer.

La confrontation avec la clinique et l'évolution est indispensable. Il est habituellement vain de multiplier les recherches radiologiques d'un éventuel foyer primitif, digestif notamment. L'A.C.E est présent dans la majorité des adéno-carcinomes pulmonaires (71 % pour PASCAL), l'intensité de la coloration immuno-histologique varie avec la différenciation, elle n'est pas localisée dans les inclusions cytoplasmiques mais elle devient plus diffuse dans le cytoplasme quand la cellule est peu différenciée. Ces cellules malignes dérivant du système endodermique contiennent les taux les plus importants d'A.C.E comme pour le tube digestif (adéno-carcinome du côlon, du pancréas et de l'estomac - études initiales de GOLD, MARTIN, COLIGAN). Là aussi l'intensité de la coloration immuno-histologique varie avec le degré de différenciation.

Les cancers indifférenciés généralement à grandes cellules correspondent à un groupe qui se rétrécit de plus en plus, ils sont à distinguer des anaplasiques à petites cellules car leur pronostic est meilleur et il est possible de porter une indication opératoire. Ils contiennent de l'A.C.E cytoplasmique dans 50 % des cas environ d'après PASCAL mais leur coloration est moins dense et plus diffuse.

Les autres variétés histologiques sont beaucoup plus rares que ce soit les tumeurs carcinoïdes bronchiques et les muco-épidermoïdes. Leur malignité est réduite et lente. Il existe probablement de l'A.C.E à des taux bas mais aucune étude n'a été faite.

2° - Des critères d'extension

Avant toute intervention, il est obligatoire d'apprécier le volume tumoral, son extension loco-régionale par prolifération, infiltration et envahissement lymphatique satellite et sa diffusion métastatique par essaimage sanguin essentiellement.

La classification internationale distingue :

T_0 - pas de tumeur décelable,

T_1 - tumeur $\ll$ 3cm sans envahissement d'une bronche lobaire,

T_2 - tumeur $>$ 3cm ou $<$ 3cm avec atélectasie d'un lobe,

T_3 - tumeur associée à une atélectasie de tout le poumon ou à un épanchement pleural,

T_i - tumeur à moins de 2cm de la carène avec atteinte médiastinale ou de la paroi et envahissement ganglionnaire satellite.

et selon qu'il existe un envahissement (M +) ganglionnaire étendu avec des métastases on peut classer en trois catégories l'extension tumorale :

Stade I - tumeur T_1 $<$ 3cm avec envahissement ganglionnaire et sans métastase,

Stade II - T_2N_1 : tumeur T_2 avec envahissement ganglionnaire hilair exclusivement,

Stade III - T_3 ou T_i : tumeur extensive avec envahissement ganglionnaire médiastinale ou associée à des métastases à distance.

Ce stade III est en principe non chirurgical. Cette classification n'est pas valable pour les cancers anaplasiques à petites cellules.

De nombreux auteurs ont essayé de voir les relations qui existaient entre le taux d'A.C.E sérique et le volume de la tumeur. Pour les adéno-carcinomes coliques et rectaux, il n'y a que 12 % de sujets à sérums positifs pour un stade de tumeur limitée à la paroi intestinale (DUKES A), 43 % quand il existe une infiltration tumorale sans atteinte ganglionnaire, puis 65 % et 85 % quand on trouve un envahissement ganglionnaire et métastatique (LAURENCE 1972). Pour les tumeurs du sein, HENRY (1976) relève des chiffres plus bas avec 8 % dans les tumeurs T₁ et T₂ puis 53,3 % dans les tumeurs T₃ et T₄. Dans les cancers du poumon, il est pratique de distinguer les tumeurs limites (stade I et II) à priori chirurgicales des tumeurs invasives (stade III). BISSET (1977) trouve 8 % de taux sérique supérieur à 40 ng/l pour des tumeurs épidermoïdes limités contre 14 % quand les tumeurs sont avancées (stade III). KREBS (1977) donne 21 % de positif pour une tumeur stade I, 61 % pour une tumeur avec envahissement ganglionnaire et 95 % quand il y a à la fois une diffusion ganglionnaire et métastatique. Il pense qu'il n'y a pas de relation stricte entre la taille de la tumeur bronchique primaire et le taux sanguin de l'A.C.E mais que, par contre, cette relation existe entre le degré d'envahissement lymphatique ou l'étendue des métastases et le taux de l'A.C.E sérique (GAUTIER 1976). On connaît le caractère discutable du bilan scintigraphique systématique du foie, du cerveau et du tissu osseux à la recherche de métastases en pré-opératoire (J.P BERNARD 1977). Et on peut au moins souhaiter que les dosages d'A.C.E apportent un élément d'information complémentaire sur la diffusion des cancers.

II - INTERET DU DOSAGE D'A.C.E DANS LES EPANCHEMENTS PLEURAUX

On connaît l'augmentation progressive actuelle du nombre de pleurésies d'origine tumorale. La distribution étiologique des pleurésies a évolué au cours des dernières années (cf les statistiques comparées de COURLY 1965 - GALY 1971 - MIGUERE 1974). La fréquence de la pleurésie tuberculeuse a nettement reculée (30 % des cas). Les pleurésies tumorales représentent actuellement 31 à 33 % (BIENTZ et CHRETIEN 1978). De plus, la répartition étiologique varie chez les sujets âgés de moins de 50 ans et de plus de 50 ans. Il existe une différence avec le sexe (25 % de pleurésie maligne chez l'homme, 51 % chez la femme).

Certains épanchements posent de difficiles problèmes étiologiques. Ainsi *malgré les examens spécialisés* : cytologie du liquide, ponction-biopsie à l'aiguille, fibroscopie, dosage biochimique et étude bactériologique, 7 % des pleurésies restent d'étiologie indéterminée.

Les examens biochimiques des liquides pleuraux n'apportent qu'exceptionnellement la clef du diagnostic (exemple : les taux des amylases élevés dans les épanchements d'origine pancréatique, des anticorps antinucléaires positifs dans une polysérite d'origine lupique ou des protéines monoclonales présentes dans une dysglobulinémie ou une P.C.R).

Le taux des protéines totales n'a que valeur d'orientation (les pleurésies tuberculeuses ont des taux plus élevés que les pleurésies tumorales). L'intérêt du titrage pleural des phosphatases acides répétées traduisant par leur forte augmentation une métastase pleurale de cancer prostatique n'a pas été confirmé par des études ultérieures.

De même la grande dispersion des résultats du dosage des phosphatases alcalines dans les épanchements malins interdit toute interprétation. Seul l'acide hyaluronique semble assez fidèle par sa présence dans les mésothéliomes pleuraux (corrélation anatomo-clinique et biologique dans 75 %). Avec MIGUERES (1978) nous concluons que malgré la multiplication des examens biochimiques, immuno-chimiques, enzymatiques, effectués sur les liquides pleuraux, le diagnostic des causes courantes d'épanchements n'a pas été amélioré.

Actuellement encore le diagnostic étiologique repose sur la cytologie et les biopsies de plèvre. *Le cyto-diagnostic des liquides séreux demeure difficile* : le liquide pleural est pour les cellules libérées un milieu de culture où beaucoup de cellules se multiplient et se transforment.

Une grande partie des critères classiques de la malignité cellulaire ne peut être ici retenue, le rendement de la méthode oscille entre 50-60 %.

Pour les prélèvements biopsiques, outre le problème de la qualité des préparations histologiques et des fragments de biopsie, les ponctions peuvent être faites en zone muette (nécessité de la répéter). L'évolution clinique montre dans 20 % des cas une affection néoplasique prouvée avec une ponction pleurale restée négative (LOIRE 1974).

L'emploi de méthode cytogénétique avec l'étude du noyau diminuerait encore les faux négatifs mais l'examen du prélèvement doit être fait rapidement dans un laboratoire de génétique, ce qui pose des problèmes.

La distinction histo-pathologique entre un mésothéliome et une métastase adéno-carcinomateuse est parfois très difficile et sur des petits fragments obtenus par les ponctions biopsies, on ne pourra porter qu'un diagnostic de forte probabilité.

Les mésothéliomes pleuraux ne représentent que 5 % des épanchements néoplasiques. Mais dans 48 % des pleurésies métastatiques probables, le siège du carcinome primitif n'est pas retrouvé. Le cyto-diagnostic et la ponction biopsie ne sont pas opposés mais complémentaires. Leur association apporte une certitude de malignité dans près de 80 % des cas. Mais malheureusement, même à l'heure actuelle, il y a encore des cas où le diagnostic n'est affirmé que par une thoracotomie ou par l'évolution clinique.

C'est LOWENSTEIN (1976) qui un des premiers a cherché l'A.C.E dans le liquide pleural et montré qu'il pouvait être un argument important de malignité.

III - INTERET DANS LES SECRETIONS BRONCHIQUES

Sachant qu'il existe de l'A.C.E contenu au pôle apical de la muqueuse bronchique soit en grande quantité dans les tissus malins soit en très petite quantité dans la muqueuse normale, BLAIR et GOLDENBERG (1974) ont réalisé une étude comparative entre l'A.C.E contenu *dans le liquide de lavage bronchique* et l'A.C.E plasmatique. Le liquide de sécrétion bronchique est obtenu par lavage de 10 cc de sérum salé au cours d'une fibroscopie avant les biopsies. Dans 52 % des cancers bronchiques le lavage bronchique contient plus de 300 ng/ml d'A.C.E alors que 75 % des patients avec des maladies pulmonaires bénignes ont des taux inférieurs à cette valeur. AUBANEL (1977) ne trouve pas de taux d'A.C.E significativement différent entre une maladie inflammatoire bénigne et un cancer non traité de petit volume (T_1 - T_2). L'auteur pense que le lavage bronchique a de l'intérêt pour prévoir une rechute (notamment quand la biopsie de contrôle est négative).

En réalité par cette méthode il existe un nombre très important de faux positifs (notamment chez les fumeurs et au cours des pneumopathies aiguës. La quantité de sérum réellement en contact avec la muqueuse bronchique est très variable d'un examen à l'autre : l'étendue du lavage qui ne peut être contrôlée. Ainsi l'A.C.E contenu dans le liquide d'aspiration n'est pas un reflet exact de

la sécrétion d'un territoire bronchique. Par ailleurs si la production d'A.C.E est liée à un segment bronchique non lavé (branche des lobaires supérieures par exemple) le lavage bronchique sera négatif.

ooo

CHAPITRE V

METHODOLOGIE ET CHOIX DU
TAUX PATHOLOGIQUE

Depuis la méthode d'extraction à l'acide perchlorique utilisée par GOLD et FREEDMAN pour doser l'A.C.E circulant dans le sang, de nombreux moyens ont été décrits pour améliorer la spécificité de l'A.C.E dosé.

I - LES DIFFERENTES METHODES DE DOSAGE

1°- Les plus anciennes sont les méthodes de THOMSON et d'HANSEN

- Elles nécessitent une extraction préalable à l'acide perchlorique qui solubilise l'A.C.E mais aussi, malheureusement, un grand nombre d'autres glycoprotéïnes.

- La précipitation du complexe antigène-anticorps est faite :

- . avec le sulfate d'ammonium, pour THOMSON,
- . avec le zirconyl phosphate gel, pour HANSEN.

Le taux pathologique est > 5 ng/ml.

2°- MARTIN (1972) utilise une extraction immuno-perchlorique du sérum

L'extrait perchlorique de sérum contient, en effet, une quantité importante de glycoprotéïnes différentes de l'A.C.E mais capables d'inhiber partiellement la réaction entre l'A.C.E et ses anticorps homologues, donnant ainsi des réactions faussement positives. Cette méthode d'extraction immuno-perchlorique diminue dans des proportions importantes les glycoprotéïnes susceptibles d'interférer dans le test.

3°- La méthode de MERIADE et d'EGAN, ou méthode utilisant un double anticorps, est celle utilisée par le Commissariat à l'Energie Atomique (employée au Centre Léon-Bérard).

a) cette méthode est opposée aux précédentes de deux manières :

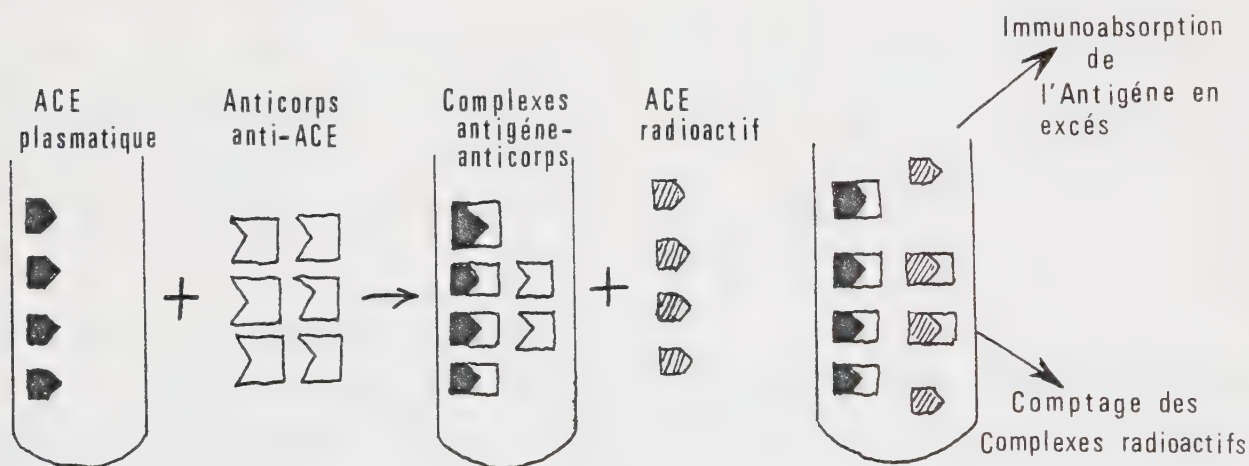
- . L'A.C.E est dosé sans extraction préalable à l'acide perchlorique,
- . un deuxième anticorps sépare l'A.C.E libre de l'A.C.E complexe.

L'antisérum anti-A.C.E est obtenu sur le lapin. Il est utilisé à une dilution finale de 1/100.000 après avoir été épuisé sur extraits humains de rates et de poumons normaux. C'est le même produit utilisé pour l'A.C.E standard et pour le traceur.

Le traceur est obtenu par un marquage à l'IODE 125 selon la technique de HUNTER et GREENWOOD à la Chloramine T. La purification s'effectue par électrophorèse sur gel de polyacrylamide.

La séparation A.C.E libre-A.C.E lié se fait à l'aide d'un deuxième anticorps (γ globuline de mouton-anti γ globuline de lapin) fixé sur de la cellulose microcristalline qui est un immunosorbant.

Le temps nécessaire au dosage est de 20 heures pour la pré-incubation (1), 24 heures pour l'incubation en présence du traceur (2), 4 heures pour l'immunoabsorption.



Cette opération d'immunoabsorption est faite à température ambiante sous agitation. La phase solide restante correspondant à la fraction d' A.C.E lié à l'anticorps est ensuite centrifugée et lavée. La détermination de la radio-activité de cette fraction nécessite un compteur à scintillation réglé de façon à obtenir la meilleure efficacité possible pour la détermination de l' Iode 125.

La courbe standard est obtenue en portant sur papier millimétré, en abscisse les concentrations d'A.C.E standard et en ordonnée le rapport de la quantité de radio-activité correspondant à l'A.C.E complexe pour les différents points standards sur la quantité de radio-activité d'A.C.E complexé au point zéro (quantité de standard nulle). La gamme des standards s'obtient par dilution progressive d'une solution-mère (320 ng/ml). La sensibilité de la méthode est de $2,5 \pm 0,5$ ng/ml.

b) la précision des mesures varie selon que le taux est bas, moyen ou élevé : en revérifiant de nombreux dosages à l'intérieur d'une même manipulation, ou en reprenant un même sérum au cours d'une autre manipulation, on obtient pour :

ng/ml la valeur moyenne	ng/ml un écart type	valeurs extrêmes
5	1,6	3- 8
20,3	2,9	15- 26
110	18	93- 128

On constate donc que plus l'antigénémie est élevée, plus les valeurs extrêmes sont grandes. Ce phénomène est encore amplifié pour les taux > 320 ng/ml où il est nécessaire de pratiquer une dilution (une dilution au 1/10 multiplie par dix les causes d'erreur).

Les autres limites dans la précision du dosage ont plusieurs causes.

c) les problèmes de manipulation

La reconstitution des réactifs et leur distribution doivent être faites avec le maximum de soins. Le temps indiqué pour les incubations doit être respecté. L'utilisation de l'immunoabsorbant est délicate.

La conservation des prélèvements effectués sur tube sec nécessite une centrifugation la plus rapide possible. Si le dosage est réalisé dans les 24 heures, le sérum doit être maintenu à $2-6^{\circ}\text{C}$. La conservation de longue durée (maximum 6 mois) oblige une congélation à -20 degrés.

La dose d'A.C.E standard (nécessaire à l'étalonnage) peut, d'une trousse à l'autre, varier sensiblement, expliquant les différences entre les résultats des dosages à partir d'un même sérum, car les valeurs exprimées font référence à ce standard.

4° - Les méthodes immuno-enzymatiques

Elles commencent à être utilisées en pratique courante. Elles ont le grand avantage de ne pas nécessiter la manipulation de produits radio-actifs comme l'Iode 125. Le dosage d'A.C.E pourra être effectué dans de nombreux laboratoires.

II - TAUX TROUVES CHEZ LES TEMOINS

Au Commissariat à l'Energie Atomique (C.E.A). Afin de déterminer la gamme de distribution du taux de l'A.C.E sérique avec cette technique dans une population présumée normale, 127 travailleurs ont été étudiés. Les résultats sont inférieurs à 10 ng/ml dans 98,5 % de cas. Il y a deux cas au-dessus de 10 ng/ml, un cas à 12 ng/ml et un autre à 14 ng/ml.

Au Centre Léon-Bérard, dans le service du Professeur LAHNECHE. Nous avons pris une série de 22 témoins, les taux d'A.C.E étaient ≤ 10 pour 18 d'entre eux et on relève un taux à 12, deux à 16 et un à 19 chez un fumeur (20 cigarettes/jour).

Ce qui est important à considérer, c'est qu'il existe entre 1 et 5 ng/ml une zone de taux faibles, difficilement interprétable sur la courbe. Ces résultats sont alors donnés comme "inférieurs à 5 ng/ml". En pratique, cette imprécision n'est guère préjudiciable. L'interprétation clinique ne se fonde pas sur des variations aussi minimes des taux.

III - FACTEURS INFLUANT LE TAUX D'A.C.E SANGUIN EN DEHORS DES CANCERS PLEURO-PULMONAIRES.

L'objet de ce paragraphe est d'étudier les éléments extérieurs et les pathologies associées qui modifient le taux de l'antigénémie circulante.

1°- Influence de l'âge

ALEXANDER (1976) a étudié l'influence de l'âge chez 122 volontaires non fumeurs. Il observe une élévation de 28 % des taux moyens entre la 30ème décennie et la 50ème décennie (1,4 ng à 30 ans - 1,9 ng à 50 ans : méthode de HANSEN). De même, chez le nouveau-né et l'enfant jusqu'à l'âge de 10 ans, les taux moyens sont plus élevés (TROUPEL 1976).

2°- Influence du tabac

De nombreuses études (STEVENS 1973 - MERIADEC 1976 - ALEXANDER 1976) ont été consacrées à l'influence du tabac sur le taux d'A.C.E circulant. Les enquêtes portent sur des patients volontaires en bonne santé.

A plus de 60 ans, 14 % des fumeurs qui consomment plus de 15 cigarettes par jour ont un taux pathologique. Ce chiffre tombe à 4,5 % pour ceux qui consomment moins de 15 cigarettes par jour alors que, chez les non fumeurs, il n'y a pas 1,8 % de taux supérieur à la limite pathologique (taux > 10 ng/ml, méthode du double anticorps).

ALEXANDER a montré que l'A.C.E circulant était susceptible de se normaliser dans les six mois qui suivent l'arrêt de l'intoxication tabagique, les sujets ayant arrêté de fumer depuis plus de 5 ans ont un taux d'A.C.E comparable avec ceux qui n'ont jamais fumé.

La façon de fumer joue un rôle non négligeable puisque le pourcentage de positivité passe de 7 % pour les fumeurs qui n'inhalent pas la fumée à 18 % pour les autres. De plus, ce pourcentage augmente légèrement en fonction de la quantité de tabac fumé.

Une partie de l'effet provoqué par l'usage du tabac est transitoire. Ceci se confirme lorsque l'on classe séparément les fumeurs qui n'ont pas fumé dans les douze heures qui précèdent la prise de sang et ceux qui ont fumé le matin même (MERIADEC 1976).

	Taux ACE ≤ 10 ng/ml	Taux ACE > 10 ng/ml	Taux ACE > 20 ng/ml
Sujets n'ayant jamais fumé.....	98 %	2 %	0 %
Fumeurs actuels mais n'ayant pas fumé depuis 12 heures.....	85 %	15 %	3 %
Fumeurs ayant fumé le matin et inhalant la fumée.....	74 %	26 %	6 %

Cette notion est importante en pratique courante pour ne pas influencer le résultat de l'A.C.E sérique. Il est conseillé d'effectuer la prise de sang sur des sujets qui n'ont pas fumé depuis la veille au soir.

3° - Influence de l'horaire de la prise de sang

Il semble qu'il existe des fluctuations du taux sanguin d'A.C.E au cours de la journée. Cette fluctuation est d'autant plus sensible que le taux d'A.C.E est élevé. Nous avons pratiqué chez quatre malades dont l'antigénémie était pathologique un cycle de dosages pour mettre en valeur des variations.

	<u>8 H</u>	<u>12 H</u>	<u>17 H</u>	<u>20 H</u>
N° 1 Mr L... Jacques	286 ng	329 ng	308 ng	330 ng
N° 2 Mr R... Eloi	160 ng	55 ng	76 ng	48 ng
N° 3 Mr J... Paul	156 ng	140 ng	146 ng	146 ng
N° 4 Mr B... Benissa	869 ng 672 ng	737 ng	759 ng	704 ng

Nous ne sommes pas en mesure de fournir des explications exactes à ces variations au cours de la journée.

Lorsqu'il existe un A.C.E élevé, l'opératrice dilue le sérum (par exemple au 1/11), réalise le comptage avec le compteur γ , puis le chiffre trouvé est multiplié par le facteur de dilution. D'où la multiplication possible de la cause d'erreur (cause d'erreur X 11 dans dilution au 1/11).

La vue de ces résultats nous incite, notamment pour les taux élevés, à les interpréter autour d'une "moyenne".

Il existe probablement une *fluctuation réelle* en rapport avec les décharges irrégulières d'A.C.E dans le sang à partir des cellules : nous avons vu qu'une simple cigarette avant l'analyse de sang augmentait le taux, ainsi que le lavage avec du sérum physiologique d'une bronche au cours d'une fibroscopie. Il existe de nombreuses causes à l'origine d'à-coups hémodynamiques comme l'émotion, la toux, la température. La pénétration du sang dans la tumeur est variable. Il n'est pas rare de trouver d'importants foyers de nécrose au centre de la masse tumorale.

4°- Influence de l'alcool et des cirrhoses éthyliques du foie

Parmi les maladies non cancéreuses, l'alcool et la cirrhose éthylique du foie jouent, en France, un rôle considérable dans la pathologie courante hospitalière.

MOORE et KUPCHIK, dès 1971, ont signalé une élévation de l'antigénémie dans les cirrhoses alcooliques. Ils constatent que 45 % de leurs 88 patients ayant une cirrhose alcoolique ont un taux pathologique ($> 2,5$ ng, méthode de HANSEN) alors qu'aucun de leurs 14 autres patients ayant une atteinte hépatique non alcoolique n'est pathologique (7 hépatites virales, 1 hépatite chronique active, 4 cirrhoses post-nécrotiques, 2 cirrhoses biliaires primitives). KHOO (1973) étudie des extraits tissulaires de foie sur 13 échantillons et il détecte une activité d'A.C.E sur 3 prélèvements d'une cirrhose alcoolique, le taux moyen étant de 13 ng/g de tissu : sur 3 autres prélèvements de cirrhose d'origine inconnue, le taux moyen étant de 9 ng/g tissu, 7 autres prélèvements de foie normal, le taux moyen étant de 9 ng/g tissu.

On constate que les différences des niveaux moyens de l'A.C.E dans les foies normaux ou cirrhotiques n'étaient pas considérables.

MASSART trouve un taux d'A.C.E supérieur à 10 ng/ml chez 51 % des cirrhoses éthyliques, supérieur à 30 ng/ml chez 7,2 % des sujets. Le taux maximum observé était de 50 ng/ml. Il semble exister une corrélation entre le taux d'A.C.E et l'albumine sérique. Plus le taux d'albumine est bas, plus le taux d'antigène est élevé.

La présence d'alcool dans le sang au moment du dosage s'accompagne

d'une élévation du taux sérique de l'A.C.E significative par rapport au sujet à jeun (MASSART 1976).

Dans notre série, parmi nos 37 malades ayant une pathologie bénigne (pulmonaire ou extra-pulmonaire), 5 des 6 malades ayant plus de 20 ng/ml d'A.C.E sont *des éthyliques majeurs*.

- N° 1 Mr V... Paul, né le 25.01.1928
 Tabagisme = 0
 Ethylisme majeur avec bloc $\beta\gamma$, augmentation des γ GT,...
 Cirrhose vérifiée à la ponction biopsie du foie
 Tuberculose pulmonaire sévère
 Taux d'A.C.E : 23 ng/ml.
- N° 2 Mr B... Gilbert, né le 16.02.1924
 20 cigarettes/jour
 4 litres vin/jour
 Cirrhose décompensée avec subictère conjonctival,
 syndrome hémorragique
 coma hépatique.
 Taux d'A.C.E 4 jours avant sa mort : 42 ng/ml.
- N° 3 Mr D... Roger, né le 14.01.1932
 20 cigarettes/jour
 Ethylisme 3 l/jour
 Abscès du poumon chez un ancien tuberculeux
 Début d'insuffisance hépatique
 PBF non faite.
 Taux d'A.C.E : 25 ng/ml
- N° 4 Mr M... Jacques, né le 05.11.1931
 Ethylisme 1,5 l vin/jour seulement, mais 40 cigarettes/j
 Toux spasmodique avec note asthmatiforme.
 Taux d'A.C.E : 30 ng/ml.
- N° 5 Mr D... Louis, né le 01.03.1926
 Non fumeur
 Cirrhose alcoolique décompensée sur le mode ictéro-ascitique
 Taux d'A.C.E 8 jours avant sa mort : 32 ng/ml.

Par contre, nous avons :

- un cas d'hémachromatose avec début de cirrhose, A.C.E : 9,
- deux cas de cirrhose alcoolique du foie évoluée avec A.C.E à 9 et 8.

Pour expliquer l'élévation de l'A.C.E dans les cirrhoses alcooliques, KHOO (1973) note une corrélation entre les perturbations portant sur l'élimination de la BSP, les taux sériques des phosphatases alcalines, les transaminases et le taux sérique de l'A.C.E. L'augmentation de l'antigène serait une conséquence directe de l'insuffisance cellulaire hépatique et le reflet de la diminution du catabolisme des glycoprotéines au niveau du foie. La rétention biliaire pourrait jouer un rôle car on connaît des augmentations d'A.C.E au cours des syndromes rétentionnels des ictères obstructifs (LURIE 1975).

Il a été isolé des quantités non négligeables d'A.C.E dans la bile : la rétention pourrait intervenir en s'opposant à une élimination biliaire normale ou en provoquant une résorption de l'antigène normalement secrété par les cellules muqueuses des voies biliaires intra-hépatiques.

Enfin, il n'est pas impossible qu'une partie de l'A.C.E plasmatique soit liée à des protéines plasmatiques. Si, comme au cours des cirrhoses, il existe une chute des protéines totales contenues dans le sérum, la partie d'A.C.E liée peut se démasquer et donc accroître artificiellement le taux mesuré.

En pratique, avant d'interpréter une antigénémie, il est important de connaître les habitudes toxiques du sujet et de savoir si il est porteur d'une cirrhose.

En aucun cas un taux d'A.C.E sérique supérieur à 50 ng/ml ne peut être mis sur le compte d'une cirrhose. Il est souhaitable d'exiger l'abstention d'alcool au moins 24 heures avant le prélèvement sanguin destiné au dosage d'A.C.E.

5°- Influence des pathologies bénignes (autres que cirrhose)

Il est exceptionnel qu'une affection bénigne s'accompagne d'un taux d'A.C.E sanguin supérieur à 40 ng/ml (groupe à part des cirrhoses alcooliques qui ne dépasse de toute façon pas 50 ng/ml). Nous avons vu que la présence d'A.C.E dans les tissus est assez ubiquitaire. On en retrouve sur toute la muqueuse du tube digestif et dans tous ses liquides de sécrétions (sécrétion gastrique, pancréatique, intestinale, bile et salive), sur la paroi bronchique et dans l'expectoration, dans les urines. On conçoit que toute inflammation avec retentissement tissulaire peut s'accompagner d'une augmentation de l'antigène biologiquement décelable. Mais il existe une marge quantitative nette avec la pathologie cancéreuse.

a) Pathologie extra-pulmonaire

En dehors de la cirrhose éthylique, LURIE (1975) rapporte un taux A.C.E élevé dans les obstructions bénignes extra-hépatiques des canaux biliaires ou dans les inflammations telles que l'abcès du foie (taux nettement augmenté). Le retour à la normale après la levée de l'obstacle biliaire s'est fait dans 7/9 cas. Trois facteurs interviennent pour expliquer ce phénomène :

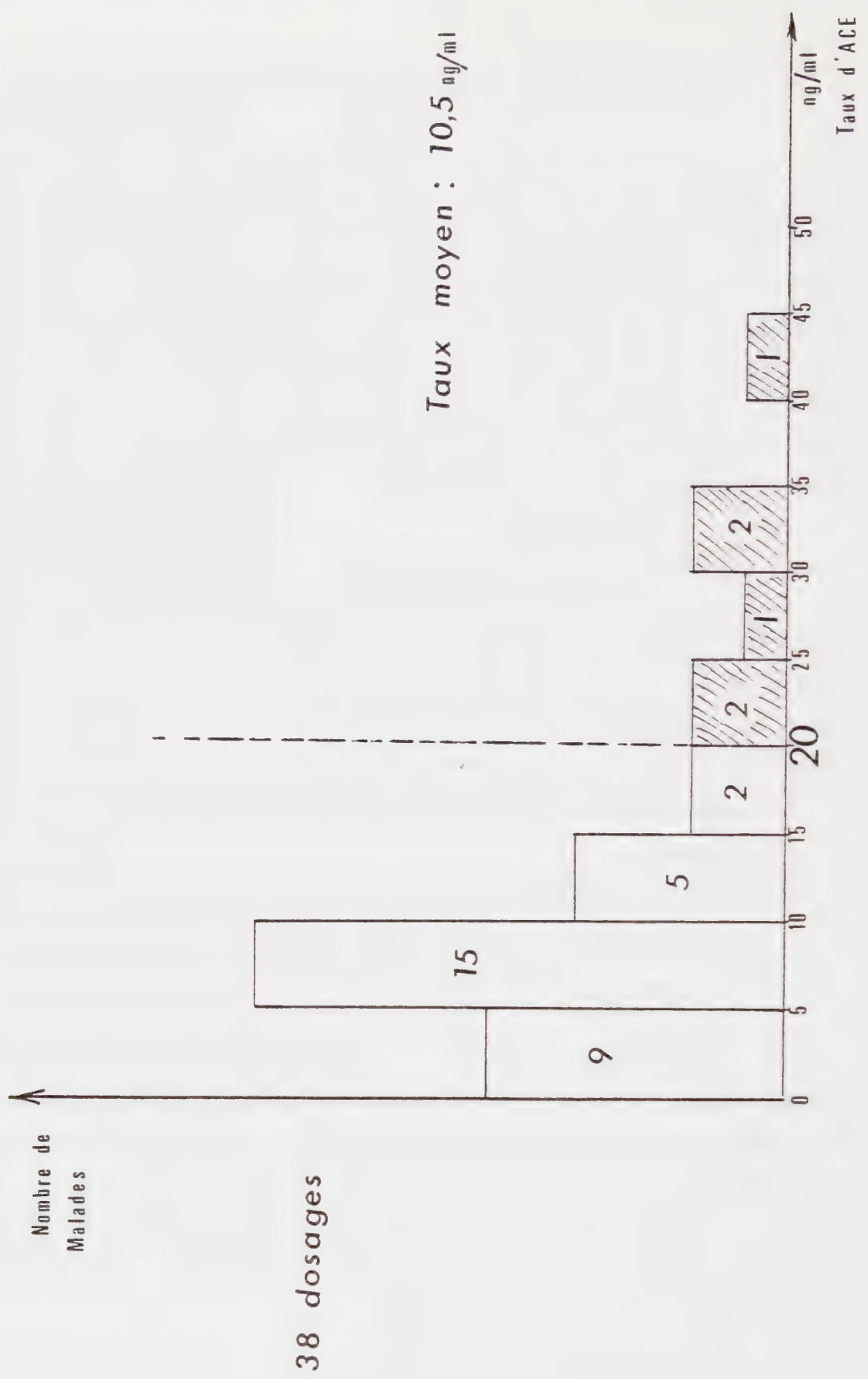
- 1) l'obstruction biliaire qui interfère avec l'excrétion hépatique de l'antigène,
- 2) la destruction hépatocellulaire qui peut diminuer l'extraction de l'A.C.E du sang et réduire sa dégradation,
- 3) l'inflammation à l'intérieur des canaux biliaires.

Les pancréatites aiguës ou chroniques sont susceptibles d'éllever le taux sérique. DELWICHE (1973) examine 42 patients porteurs d'une pancréatite dont 36 sont alcooliques. Il constate que 43 % des pancréatites d'origine alcoolique ont un taux d'A.C.E élevé (12/18 avec une atteinte modérée du foie). L'élévation de l'A.C.E étant sans corrélation avec le taux d'amy-lase et le bilan hépatique et conclut que l'inflammation elle-même du pancréas joue un rôle.

Dans les maladies inflammatoires de l'intestin, il existe irrégulièrement une élévation modérée de l'antigène. LAURENCE (1972) trouve :

4/10 taux supérieur à 12,5 ng/ml dans la maladie de Crohn,

Maladies bénignes Pleuro-pulmonaires et/ou Extra-pulmonaires



9/31	taux supérieur à 12,5 ng/ml	dans la colite ulcéreuse
1/8	"	dans la diverticulite
2/13	"	dans les polypes.

Mais les taux ne sont jamais supérieurs à 40 ng.

Dans la pathologie bénigne du sein, il n'existe pas d'élévation de l'A.C.E (MERIADEC : 10 mastopathies, taux < 10 ng).

b) Pathologie bénigne pulmonaire

Lorsqu'on étudie le taux sérique chez des sujets présentant des affections respiratoires diverses avant tout traitement, on observe quelques valeurs élevées.

POIRIER (1976), sur 71 sérums de sujets porteurs d'affections respiratoires ayant nécessité une hospitalisation, trouve 17 % de taux supérieur à 20 et 3 % supérieur à 40.

LAURENCE, à titre de comparaison, observe :

3/21	taux > 20 ng	chez des malades ayant une tuberculose pulmonaire évolutive,
2/16	taux > 20 ng	chez des malades avec bronchite chronique,
3/5	taux > 20 ng	chez des malades avec un coeur pulmonaire chronique.

Dans notre étude, sur 38 patients :

81 % des malades ont un taux < 20 ng/ml (30).

4 malades ont un taux entre 20 et 30 ng/ml,

2 malades ont un taux à 32 ng et à 42 ng,
mais ils sont tous les deux porteurs d'une cirrhose du foie.

- 6 tuberculoses pleuro-pulmonaires : 17, 0, 9, 7 (cirrhose associée), 6, 19.
- 4 images rondes régressives : 9, 0, 25, 8. (ng/ml)
- 10 divers : 10, 11, 6, 11, 6, 5, 0, 0, 22, 12. (ng/ml)
- 1 PNO : 12. (ng/ml)
- 3 abcès du poumon : 0, 25, 9. (ng/ml)
- 4 bronchites chroniques : 17, 0, 11, 0. (ng/ml)

- 6 cirrhoses : 23, 42, 8, 90, 9, 32.(ng)
- 4 pleurésies : 8, 0, 8, 12.(ng)

Taux moyen : 10,5 ng.

Ce qu'il faut retirer de la pathologie bénigne pulmonaire vis à vis de l'A.C.E est que le taux sérique est inférieur dans 97 % des cas à 40 ng/ml (jamais supérieur à 50 ng/ml dans notre série), mais qu'un certain nombre se trouve entre 10 et 40 ng en raison souvent d'un tabagisme important associé parfois à l'éthylisme chronique.

6° - Influence des autres cancers

Nous n'envisagerons que brièvement ce chapitre car il sort, le plus souvent, du cadre de la pneumologie et de ce travail. Le pourcentage des taux positifs dépend beaucoup de la diffusion et du stade de la maladie. Le plus démonstratif est le cancer du sein où, à la période initiale de la tumeur mammaire (stade T₁ et T₂), il n'y a que 8 % de taux sérique supérieur à 10 ng. Quand il y a une extension seulement ganglionnaire, on passe à 31 % et, avec des métastases extra-ganglionnaires à 82 % (MERIADEC 1976).

Autres exemples :

Colon et rectum : (ZAMCHECK 1976)		
- localisé stade A de Dukes.....	28 %	(A.C.E $\geq$ 2,5 ng
- avec métastases.....	92 %	Méthode de HANSEN)
Pancréas : (MOORE 1972).....	88 %	(A.C.E $\geq$ 2,5 ng
		Méthode de HANSEN)
Foie et voies biliaires : (VON KLEIST 1975)..<	67 %	
Estomac : (CHATAL 1976)		
- localisé.....	38,5 %	
- avec métastases.....	58 %	(A.C.E $\geq$ 10 ng)
Oesophage : (CHATAL 1976)		
- localisé.....	33 %	
- avec métastases.....	44 %	(A.C.E $\geq$ 10 ng)
Vessie : (LAURENCE 1972).....	24 %	(A.C.E $\geq$ 12,5 ng)
Cerveau : (SROUSSI 1978).....	46 %	(A.C.E $\geq$ 20 ng).

Nous rappelons que jusqu'à maintenant l'A.C.E dosé est standard et, malgré les nombreux travaux en cours, il n'a pas été trouvé d'A.C.E tissulaire spécifique d'organe. Un grand pas en avant pourra être franchi quand il sera possible d'identifier l'organe hypersécrétoire en étudiant la structure fine de l'A.C.E.

IV - CHOIX DU TAUX PATHOLOGIQUE

1°- Dans le sang

En raison de la population particulière en cause dans un service de pneumologie où s'intrique un grand nombre de facteurs qui élève le taux sérique comme l'âge, le tabac, l'alcool...

Nous considérons que le taux de normalité avec la méthode du double anticorps utilisée par le Commissariat à l'Energie Atomique et le Centre Léon-Bérard est 20 ng/ml pour l'homme. Pour la femme, il conviendrait de faire une nuance car la pathologie associée est souvent moins accentuée, et nous établissons un seuil de normalité inférieur à 15 ng/ml.

Il faut remarquer que certains auteurs ayant des lots de malades différents ont choisi d'autres seuils.

MERIADEC : seuil à 10 ng/ml (qui est compréhensible en pathologie mammaire).

LAURENCE : seuil à 12,5 ng/ml pour la pathologie digestive.

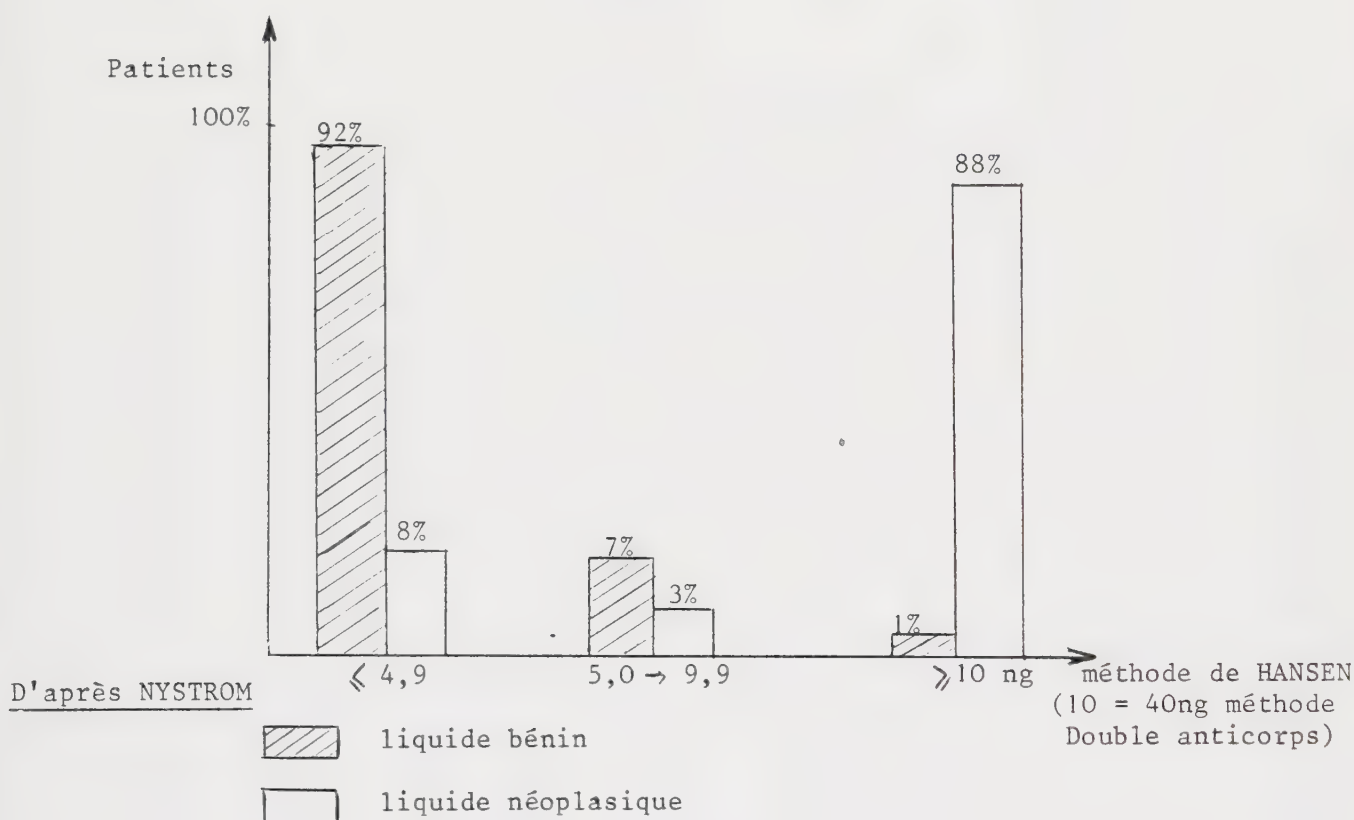
Nous pensons qu'en aucun cas une pathologie bénigne peut donner un taux $\geq$ 50 ng/ml.

2°- Au niveau de la plèvre

Les feuillets de la plèvre ont un rôle de filtre dans les épanchements pleuraux d'origine mécanique puisque les éléments du sang sont trouvés en quantité réduite pour les protéines par rapport au plasma. Il existe de plus un passage aux dépens des protéines de faible poids moléculaire (albumine), les macro-molécules passant plus difficilement. Il est logique de penser que le taux d'A.C.E doit être inférieur au taux plasmatique en cas de mécanisme passif. En cas de développement d'un tissu néoplasique sur la plèvre,

soit par un processus métastatique, soit par envahissement loco-régional à partir du parenchyme pulmonaire sous-jacent, il existe une production d'A.C.E indépendante du taux sanguin. Pour NYSTROM (1977), une pleurésie maligne est associée à un taux supérieur à 10 ng (méthode HANSEN $\approx$ 40 ng méthode du C.E.A) et à un taux, dans le liquide pleural, deux fois plus élevé que celui du plasma.

A titre d'exemple, distribution du taux A.C.E dans les liquides d'ascite et de plèvre d'origine tumorale :



L'A.C.E étant une macro-molécule de P.M assez élevé, quand il existe une production locale dans un milieu clos comme un épanchement pleural, on conçoit que le passage cavité pleurale-sang soit ralenti à travers la barrière. L'A.C.E d'origine pleurale, une fois dans le plasma, a une clearance beaucoup plus rapide que dans une cavité fermée.

On note, par ailleurs, une certaine corrélation entre le taux de protéines et la production d'A.C.E dans les épanchements (les protéines totales étant le témoin de l'inflammation pariétale).

La contamination sanguine par hémorragie à l'intérieur de la cavité pleurale ne peut pas donner des taux d'A.C.E très élevés (pas de faux positif).

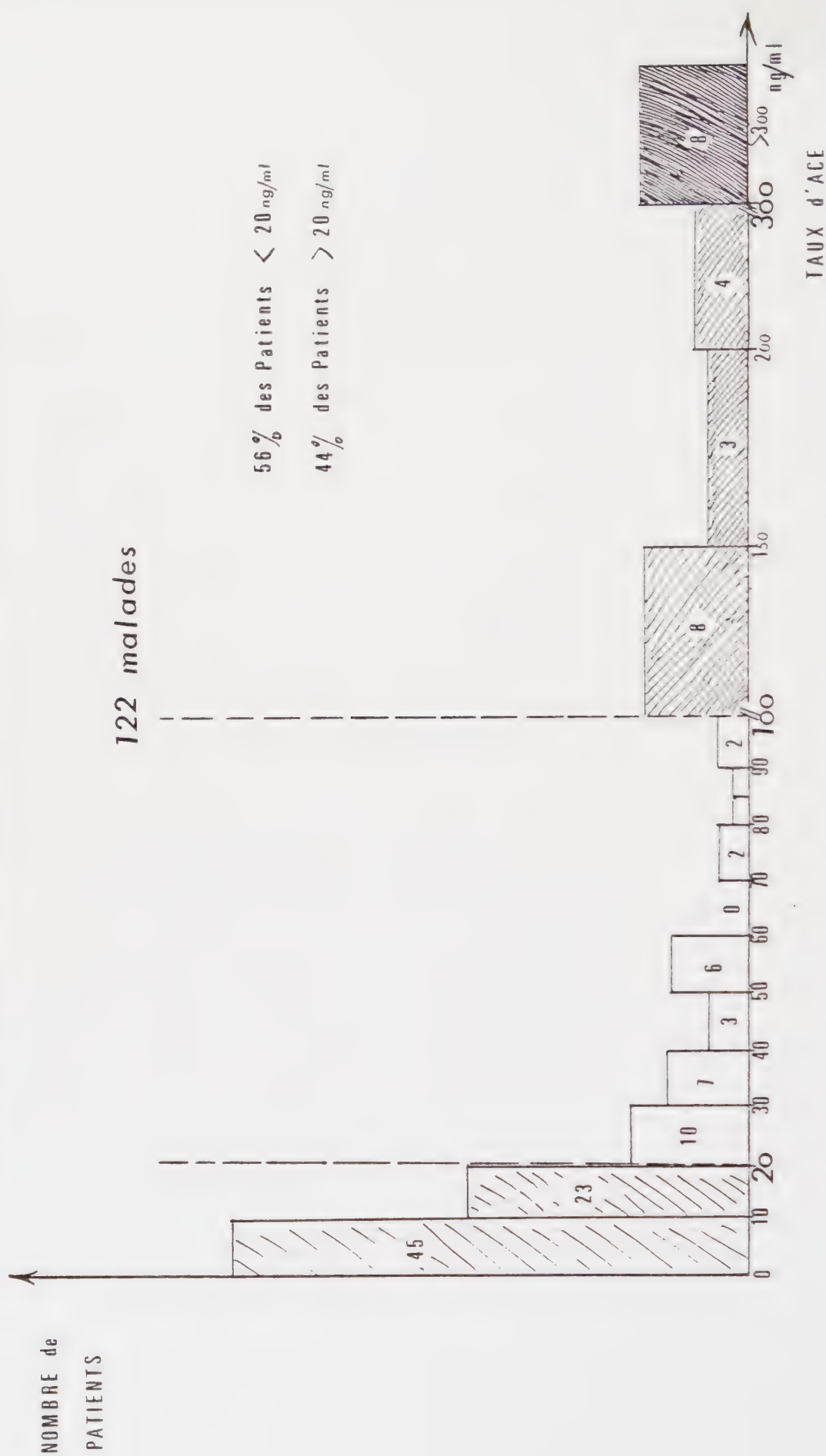
Les gros processus d'inflammation tels que les pleurésies purulentes peuvent augmenter d'A.C.E dans de petites proportions.

oOOo

CHAPITRE VI

ETUDE PERSONNELLE

Cancers Broncho-pulmonaires: Taux d'ACE au moment du Diagnostic



I - REPARTITION DES PATIENTS

Cette étude porte sur 173 dossiers de malades hospitalisés dans le service du Professeur TOURAINE (Hôpital Jules Courmont) (à l'exception de 10 observations qui proviennent d'autres services). Mais tous les dosages ont été effectués dans le même laboratoire, celui du Professeur LAHNECHE au Centre Léon-Bérard, selon la technique du titrage radioimmunologique avec double anticorps et utilisant les troussees fournies par le Commissariat à l'Energie Atomique. Parmi ce lot de patients, 38 d'entre eux avaient une pathologie bénigne pulmonaire et/ou extra-pulmonaire. Nous ne retenons pas cette catégorie (cf méthodologie).

L'analyse du comportement de l'A.C.E dans les cancers broncho-pulmonaires repose sur 455 dosages dont 418 dans le sang, 36 dans le liquide pleural et 1 dans le LCR. Il est étudié 145 cancers broncho-pulmonaires et 20 pleurésies suspectes de malignité pour lesquelles il a été effectué un dosage simultané dans le sang et dans le liquide d'épanchement.

Parmi les 145 cancers broncho-pulmonaires, il y avait :

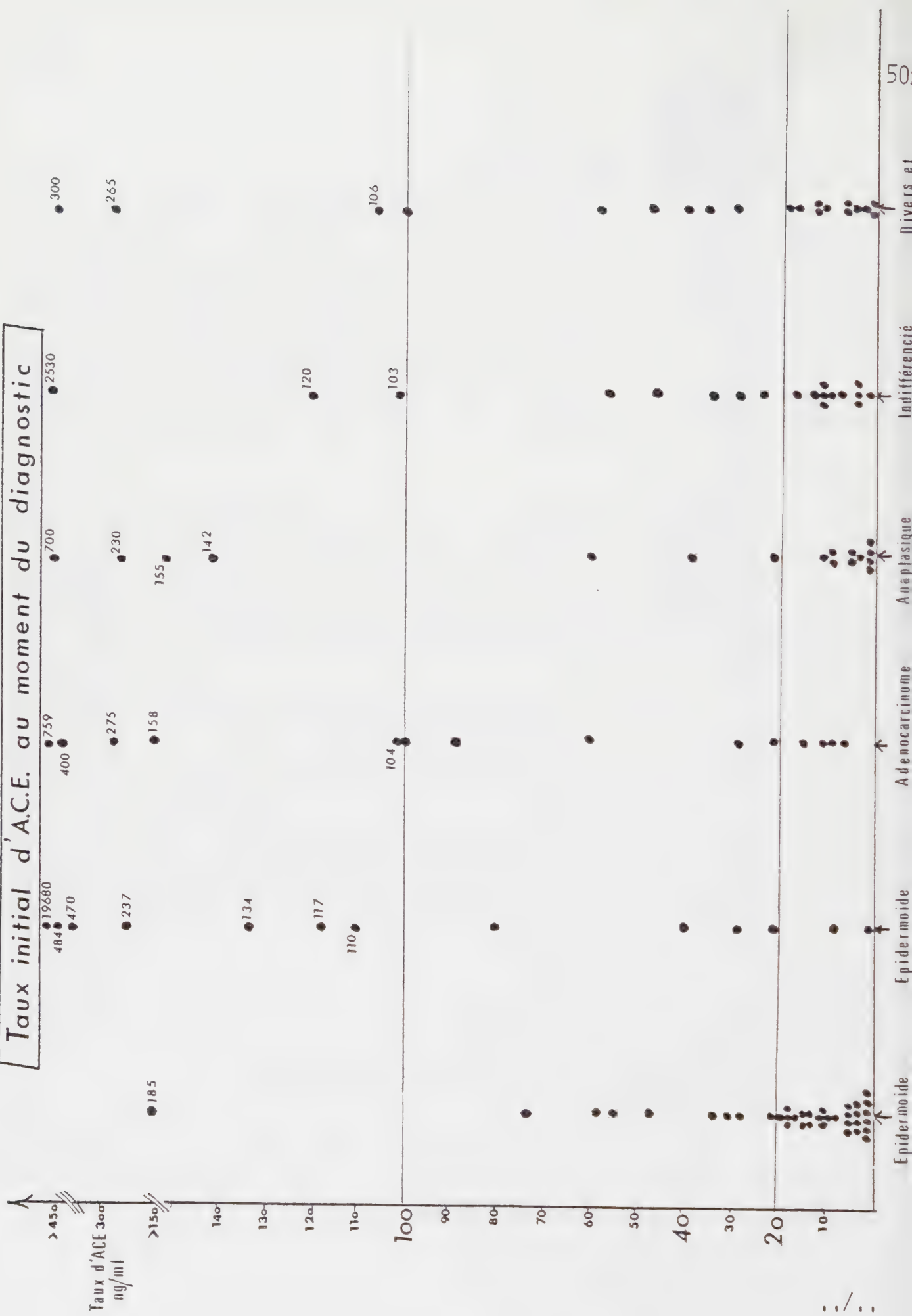
- 52 carcinomes épidermoïdes différenciés,
- 19 carcinomes épidermoïdes peu différenciés,
- 14 adénocarcinomes,
- 20 carcinomes anaplasiques à petites cellules,
- 19 carcinomes indifférenciés (le plus souvent à grandes cellules),
- 20 cancers authentiques (cytologie + ou biopsie +) mais diagnostic histologique imprécis,
- 1 tumeur carcinoïde.

II - INTERET DIAGNOSTIQUE DU DOSAGE DE L'A.C.E

1° - Dans le sang

Nous avons vu que la pathologie bénigne pulmonaire, 81 % des taux sériques étaient inférieurs à 20 ng/ml et qu'il était très rare de trouver un taux supérieur à 40 ng/ml. Pour les cancers bronchopulmonaires, le taux initial au moment de la première hospitalisation varie entre des limites très importantes : de 0 ng/ml à 19680 ng/ml.

Taux initial d'ACE au moment du diagnostic



→ Nous avons la répartition suivante :

- 56 % des malades $\leq$ 20 ng/ml
- 44 % des malades $>$ 20 ng/ml
- 31 % des malades $>$ 40 ng/ml (taux très franchement pathologique).

→ Si nous étudions nos observations en fonction de l'histologie, nous constatons sans tenir compte de l'évolution du cancer au moment du diagnostic :

- pour les épidermoïdes différenciés, 34 sur 42 ont un taux d'A.C.E $\leq$ 20 ng/ml (81 %),
- pour les épidermoïdes peu différenciés, 2 malades sur 13 ont un taux d'A.C.E $\leq$ 20 ng/ml (15 %),
- pour les adénocarcinomes 4 sur 14 taux d'A.C.E $\leq$ 20 ng (28 %),
- pour les carcinomes anaplasiques à petites cellules, 13 sur 20, taux d'A.C.E $\leq$ 20 ng (65 %),
- pour les carcinomes indifférenciés à grandes cellules, 11 patients sur 19, taux d'A.C.E $\leq$ 20 ng/ml (58 %).

L'analyse de ces chiffres nous permet de remarquer que le taux d'A.C.E est plus souvent pathologique dans les épidermoïdes peu différenciés que dans les épidermoïdes différenciés.

Les malades porteurs de ces deux types histologiques étaient tous des grands fumeurs (plus de 15 cigarettes par jour). Quelques uns seulement avaient arrêté le tabac plusieurs semaines avant l'examen.

Les carcinomes anaplasiques à petites cellules se distinguent par la grande fréquence d'un taux normal au début du diagnostic.

→ Il faut retenir que seulement 31 % de nos malades avaient un taux d'A.C.E sanguin franchement pathologique au moment du bilan initial. Un tel taux ne s'observe pratiquement jamais en pathologie bénigne et dans un certain nombre de cas, il peut permettre de faire le diagnostic de malignité.

→ Les quelques observations citées ci dessous illustrent l'intérêt diagnostique du dosage de l'A.C.E dans le sang.



Obs. N° 1 Mr T... Pierre né le 13.08.1910.

Tabagisme : 20 cigarettes par jour.

Pathologie associée : - ulcère du bulbe - cholecystectomie
- coliques néphrétiques fréquentes
- pas d'éthylisme.

1° symptôme en août 1977 : opacité arrondie de la base gauche avec
baisse de l'état général.

1° hospitalisation en novembre 1977 : - fibroscopie : petite tumeur au
au niveau de la lingua. Pas de biopsie possible,
- 2 cytologies de crachats négatives,
- brossage : cellules néoplasiques
peu différenciées.

le diagnostic est évoqué mais non certain.

Le taux d'A.C.E initial est à 237 ng/ml : *un tel taux est synonyme d'une
pathologie cancéreuse évoluée.* L'évolution clinique le prouve :

En janvier 1978 : métastases cérébrales avec coma secondaire. Hyperfixation à la scintigraphie et érosion de la selle turcique.

Décès fin janvier 1978 (le taux pré-mortem était à 938 ng/ml).

Obs. N° 2 Mr D... Pierre né le 23.07.1903.

Tabagisme ancien ($\simeq$ 15 cigarettes par jour).

Pas de pathologie associée.

1° symptôme en avril 1977 : - image ronde du poumon droit
- mais la fibroscopie avec biopsie est normale,
- ainsi que la cytologie des crachats.

En mai 1977 : - lenteur d'idéation, BBK bilatéral, état subcomateux,
- surimprégnation diffuse de l'hémisphère gauche à la scintigraphie cérébrale. Métastases cérébrales ?

Le taux d'A.C.E en mai 1977 était à 265 ng/ml. *Ce résultat permettait d'affirmer le cancer pulmonaire avec métastases.*

Décès début juillet.

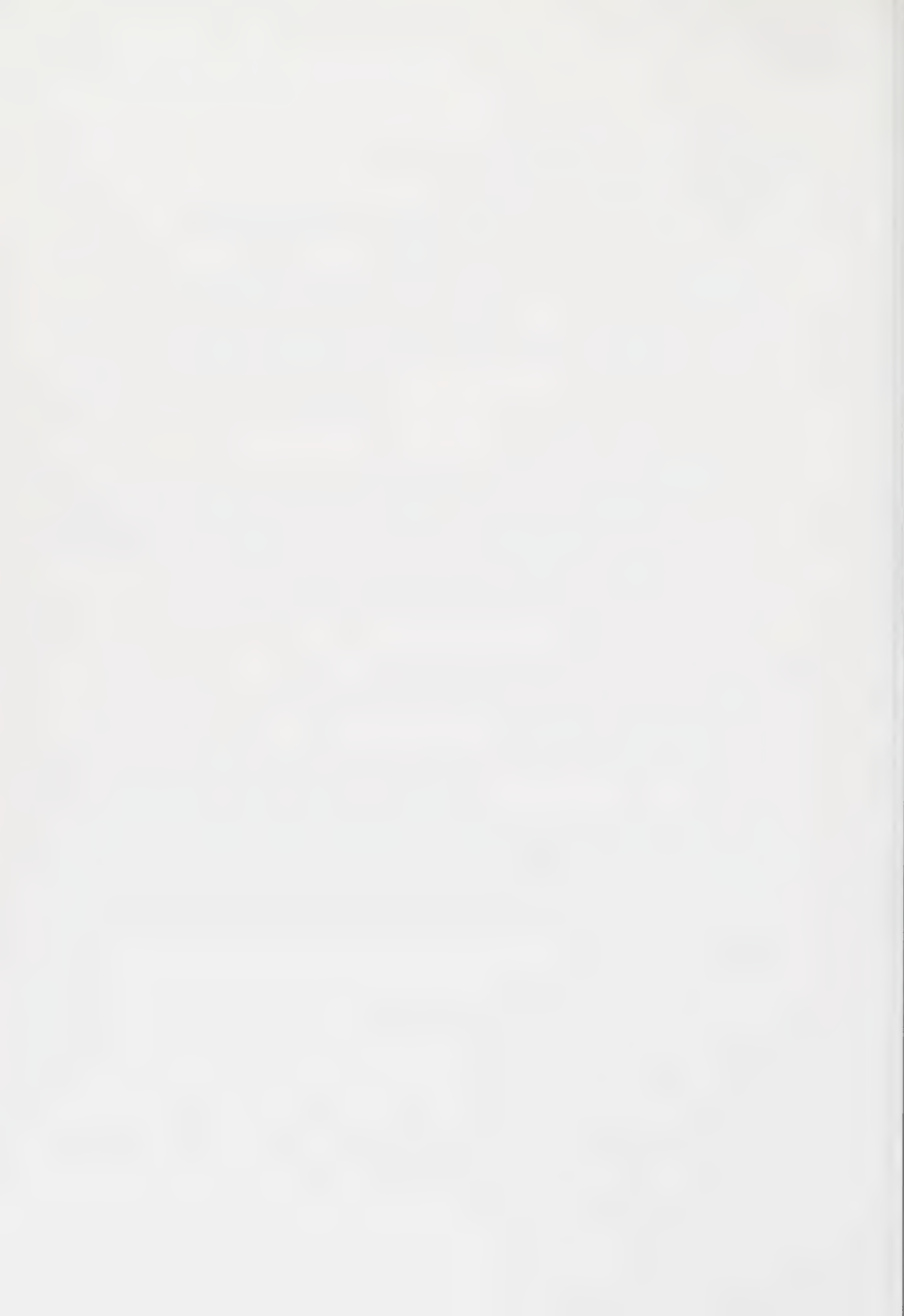
Obs. N° 3 Mme B... Annette née le 20.05.1907.

Pas de tabagisme.

Pas de pathologie associée.

Antécédent de cancer du sein en 1975 avec mastectomie droite.

1° symptôme en avril 1978 : - opacité du bord gauche du coeur avec image
ronde du lobe moyen, pleurésie droite,
- fibroscopie bronchique et cytologie des crachats sont négatives,



- la cytologie pleurale et la biopsie de plèvre sont aussi négatives.

Métastases d'un néoplasme mammaire ?

Le taux sérique d'A.C.E est à 39 ng/ml.

Le taux pleural d'A.C.E est à 407 ng/ml. Cela évoque la reprise de la maladie.

Obs. N° 4 Mr D... Daniel né le 13.07.1921.

Tabagisme : 50 cigarettes par jour.

En 1974 : sténose néoplasique de la LSD. L'histologie est non précise dans l'observation. Cobaltothérapie à titre curatif : guérison apparente.

En juin 1977 : condensation rétractée du LSD. Pas de lymphangite. Pas de récurrence évidente. La fibroscopie est non décisive.

Le taux d'A.C.E de juillet 1977 est très pathologique à 106 ng/ml et permet d'affirmer le néoplasme.

Ainsi, le dosage d'A.C.E permet de suspecter dans un certain nombre de cas le diagnostic de malignité, mais un taux bas ne permet en aucun cas d'éliminer un cancer évolutif, puisque 56 % de nos malades sont dans ce cas.

2° - Dans le liquide pleural

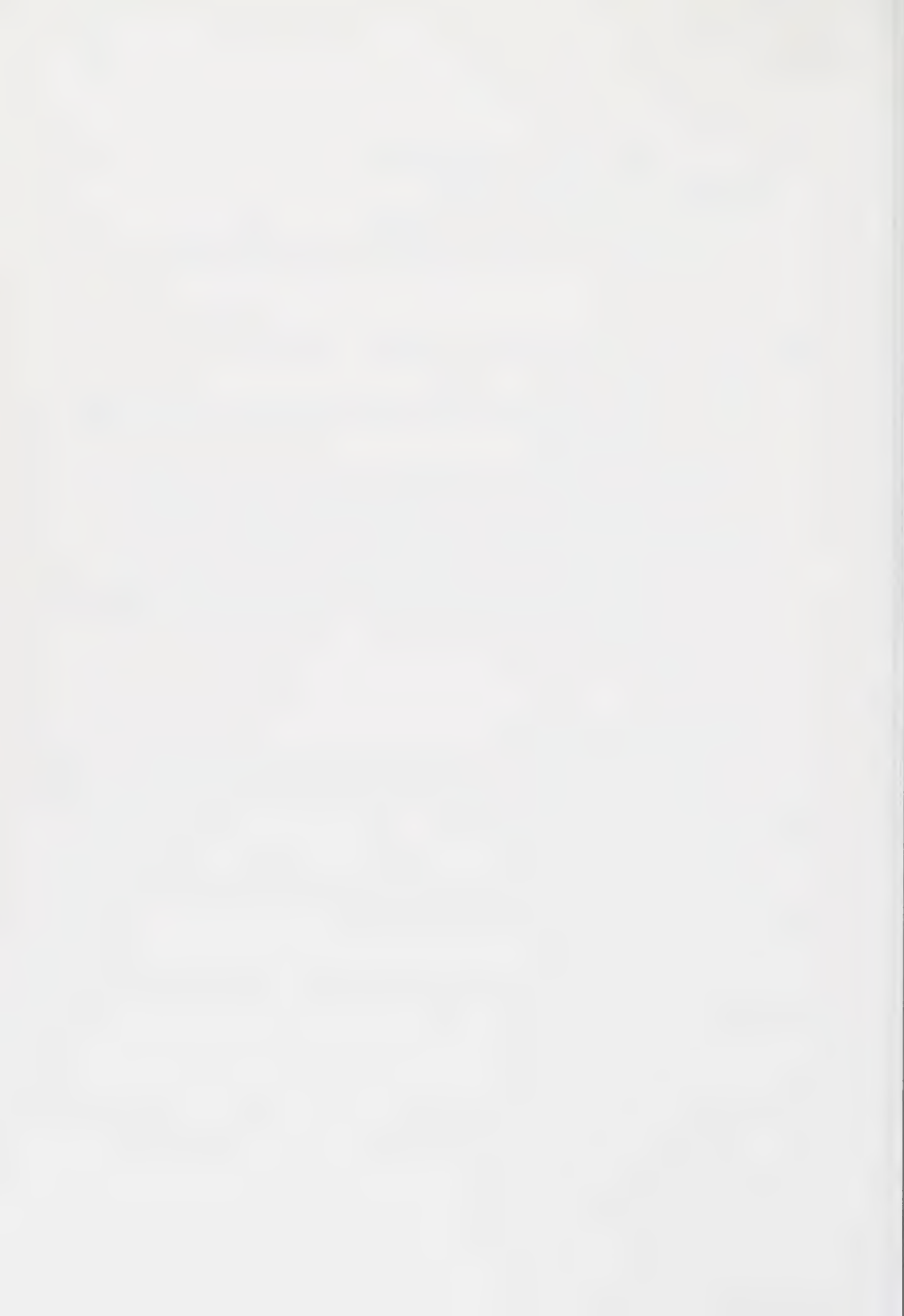
Quand les maladies ont un épanchement pleural, il est parfois difficile d'en déterminer la cause: la cytologie du liquide, les biopsies ne permettent toujours de mettre une étiquette.

Nous avons pratiqué un dosage dans le sang et dans le liquide pleural à un jour d'intervalle chez 20 de nos malades.

→ Six d'entre eux avaient des pleurésies dont l'évolution a permis d'affirmer leur bénignité même si leur étiologie est parfois restée imprécise.

PLEURESIE INFLAMMATOIRE

Diagnostic	ACE Plasmatique	ACE Pleural	Taux de protéine du liquide pleural
<u>Obs. N° 1</u> PL. à éosinophiles	28 ng	19 ng	43 g/l



Diagnostic	ACE plasmatique	ACE pleural	Taux de protéine du liquide pleural
<u>Obs. N° 2</u> PL. Lymphocytaire	0 ng	6 ng	42 g/l
<u>Obs. N° 3</u> PL. Sub-aigue	8 ng	<5 ng	43 g/l
<u>Obs. N° 4</u> PL. purulente	8 ng	36 ng	50 g/l
<u>Obs. N° 5</u> PL. Lymphocytaire au cours d'une tu- berculose	0 ng	9 ng	47 g/l
<u>Obs. N° 6</u> PL. chez un cir- rhotique	20 ng	5 ng	<20 g/l

Nous résumons nos observations.

Obs. N°1 Mr Tch... né le 31.10.1941.

Tabagisme : 30 cigarettes par jour - Pas d'alcool.

Pleurésie à éosinophiles bilatérale chez un sujet antérieurement exposé à l'amiante.

La cytologie pleurale et la P.B.P sont négatives.

L'évolution montre une résorption lente de l'épanchement.

On admet actuellement le diagnostic de pleurésie bénigne liée à l'amiante mais avec des réserves pour le pronostic éloigné.

Il existait :

	<u>Début mai</u>	<u>Fin mai</u>
Taux d'A.C.E sérique	28 ng/ml	23 ng/ml
Taux d'A.C.E pleural	19 ng/ml	32 ng/ml

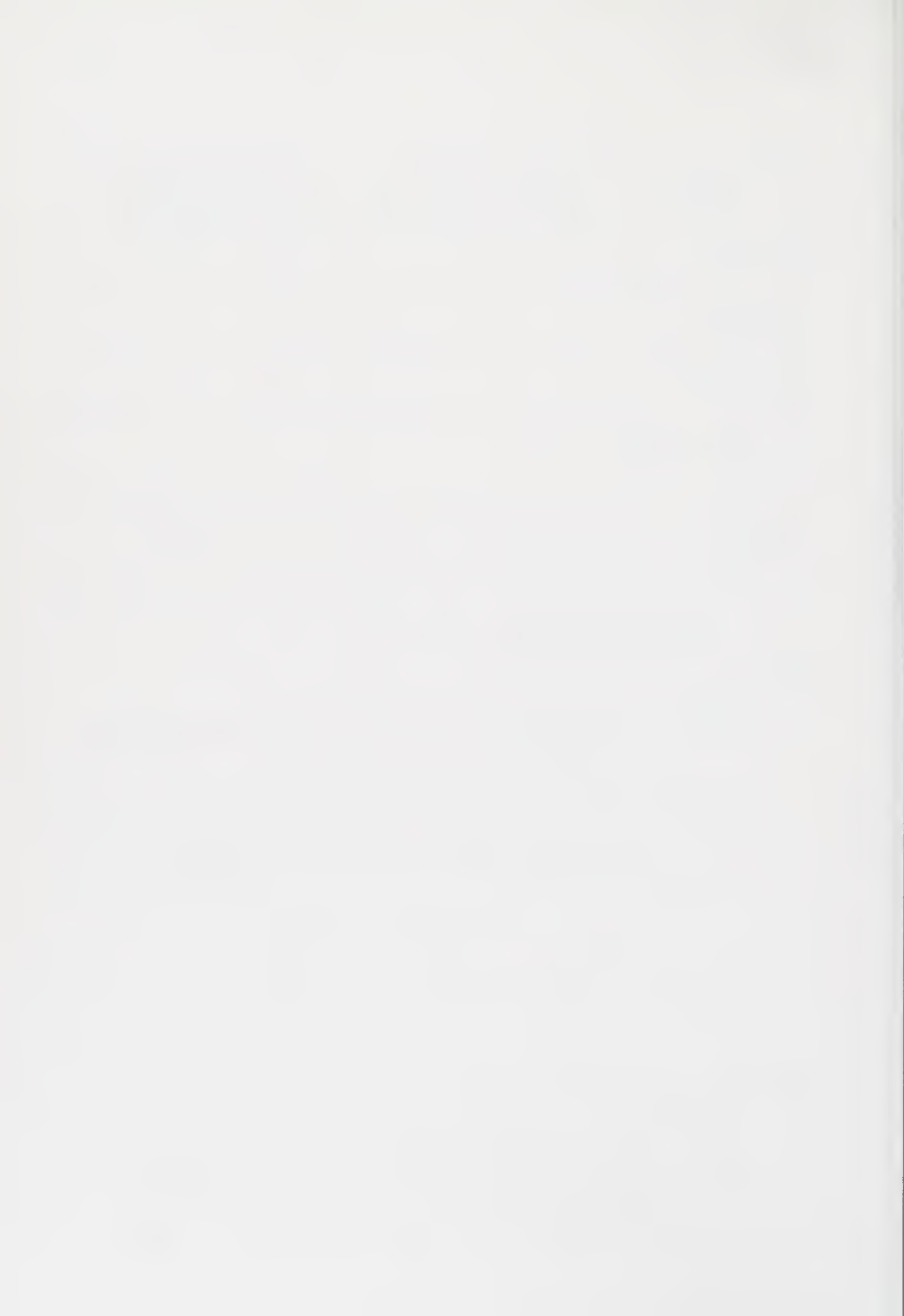
Obs. N° 2 Mr O... Romain né le 07.01.1901.

Pas de tabagisme

Pleurésie droite chez un silicotique à liquide clair lymphocytaire et 42 g de protéine / litre.

Pas de lésion spécifique à deux P.B.P à un mois d'intervalle mais résorption progressive sous traitement anti-tuberculeux.

Il existait au moment du bilan : taux A.C.E plasmatique 0 ng/ml
taux A.C.E pleural 6 ng/ml



Obs. N° 3 Mr S... Mohamed né le 01.02.1935

Tabagisme : 20 cigarettes par jour.

Pleurésie droite sub-aigue de petite quantité à liquide clair avec formule polymorphe. Cuti très positive. Protéïnes 43 g/l.

Une première cytologie suspecte mais deuxième cytologie ainsi que deux P.B.P négatives.

Mise en route du traitement anti-tuberculeux, rétrocession deux mois après et au bout de quatre mois il ne reste qu'un petit complément du cul de sac.

Il existait : taux d'A.C.E sérique 8 ng/ml
taux d'A.C.E pleural <5 ng/ml.

Obs. N° 4 Mr B... Louis né le 31.09.1939.

Tabagisme : 60 cigarettes par jour.

Ethylisme important avec 2 litres de vin par jour - cirrhose hépatique débutante - Bloc $\beta\gamma$ - Baisse de la clearance de la BSP.
Neuropathie périphérique carentielle (alcoolisme ?).

Pleurésie purulente - guérison par antibiotiques généraux et locaux avec ponctions lavages.

Un taux d'A.C.E dans un tel contexte peut s'expliquer indépendamment de la maladie pleurale.

Guérison par le traitement médical.

Il existait au moment du bilan : taux d'A.C.E sérique 8 ng/ml
taux d'A.C.E pleural 36 ng/ml.

Obs. N° 5 Mr L... Hamman né le 22.06.1947.

Tuberculose pulmonaire (les cultures de BK dans les crachats sont positives) associée à une pleurésie séro-fibrineuse droite (60 % de lymphocytes et 47 g de protéïnes/litre).

Il existait : taux d'A.C.E plasmatique 0 ng/ml
taux d'A.C.E pleural 9 ng/ml.

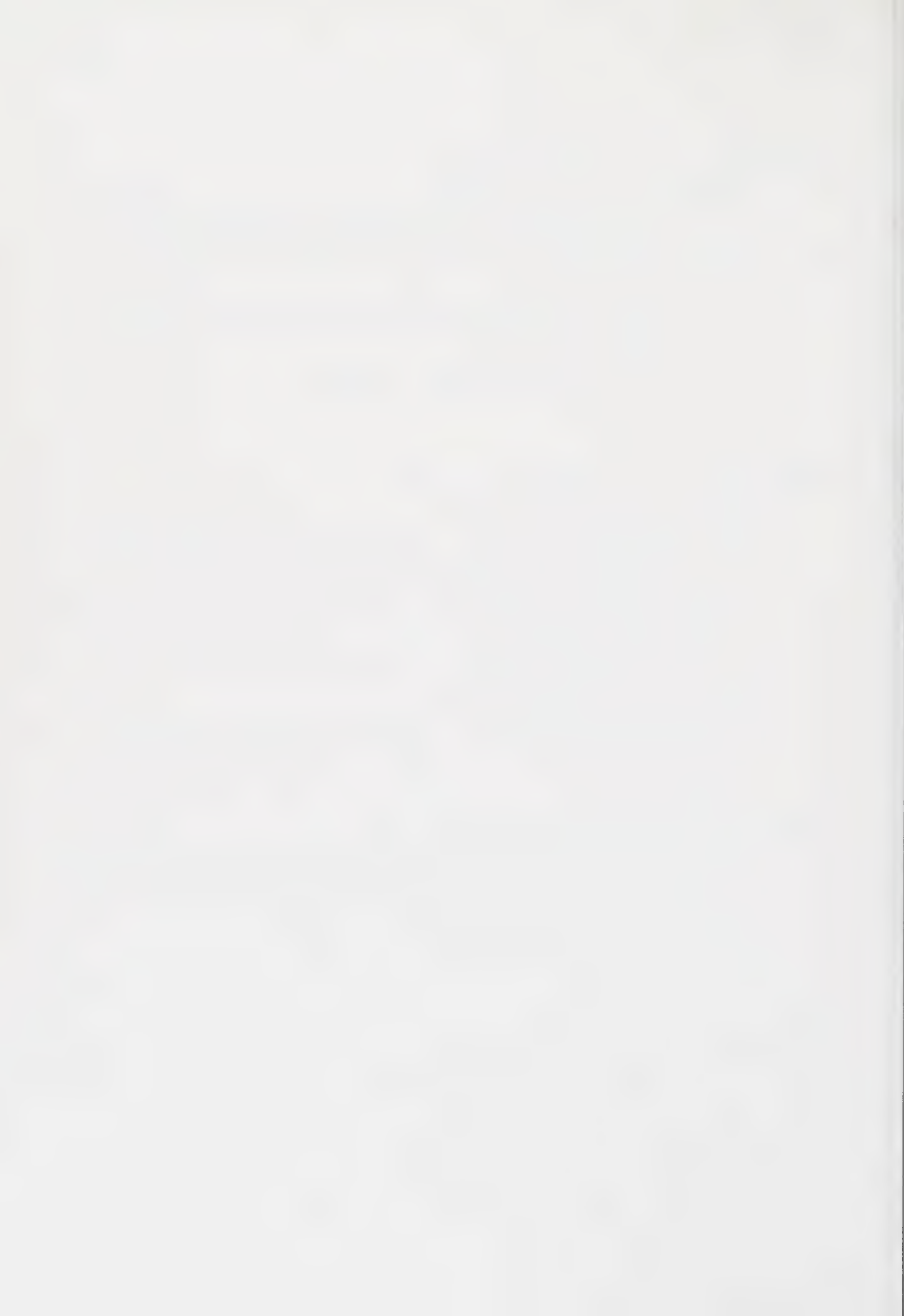
Obs. N° 6 Mr R... Manuel né le 28.09.1910.

Cirrhose étylique décompensée (taux de prothrombine spontané à 38 % - γ globuline à 44 % - bilirubine totale à 43 mg) avec épanchement pleural droit récidivant.

Vérification : cirrhose sans signe de malignité pleurale.

Diagnostic : pleurésie chronique chez un cirrhotique.

Il existait : taux d'A.C.E plasmatique 20 ng/ml
taux d'A.C.E pleural 5 ng/ml.



Ainsi, dans notre série de pleurésies inflammatoires à part une observation sur six, l'antigène contenu dans la plèvre est inférieur à 20 ng/ml. Le taux moyen est à 12,9 ng/ml dans la plèvre et de 10,6 ng/ml dans le sérum.

→ 14 pleurésies étaient néoplasiques. Le diagnostic a été fait à posteriori. 3 sur 14 correspondent à un mésothéliome pleural. Les 11 autres sont des pleurésies malignes secondaires à un envahissement loco-régional ou métastatique.

a) Pleurésie malignes secondaires

Diagnostic	ACE plasmatique	ACE pleural	Protéines pleurales
<u>Obs. N° 1</u> KC pleuroplumonaire histo imprécise.	363 ng/ml	1 540 ng/ml	48 g/l
<u>Obs. N° 2</u> Adénocarcinome M. du sein.	175 ng/ml	220 ng/ml	31 g/l
<u>Obs. N° 3</u> Adénocarcinome M. du sein.	36 ng/ml	11 ng/ml	23 g/l
<u>Obs. N° 4</u> Adénocarcinome M. du sein.	39 ng/ml	407 ng/ml	53 g/l
<u>Obs. N° 5</u> Adénocarcinome M. du sein.	88 ng/ml	594 ng/ml	39 g/l
<u>Obs. N° 6</u> Adénocarcinome M. du rectum.	32 ng/ml	12 ng/ml	34 g/l
<u>Obs. N° 7</u> KC pleuropulmonaire indifférencié.	7 ng/ml	< 5 ng/ml	41 g/l
<u>Obs. N° 8</u> Liquide hémorragique suspect. Biopsie non faite.	40 ng/ml	< 5 ng/ml	27 g/l

Diagnostic	ACE plasmatique	ACE pleural	Protéïnes pleurales
<u>Obs. N° 9</u> KC pleuropulmonaire indifférencié.	103 ng/ml	520 ng/ml	48 g/l
<u>Obs. N° 10</u> KC à évolution loco- régionale. Pas d'histo.	135 ng/ml	154 ng/ml	43 g/l
<u>Obs. N° 11</u> KC pleuropulmonaire carcinome indiffé- rentié.	111 ng/ml	880 ng/ml	> 50 g/l
Taux moyen.....	102 ng/ml	347,5 ng/ml	

Nous développons quelques observations rapportées dans le tableau ci-dessus.

Obs. N° 1 Mr L... Jacques né le 04.02.1901.

Tabagisme : 40 cigarettes par jour.

Pathologie associée : ulcère duodénal.

Pleurésie gauche à forme dyspnéique avec amaigrissement. Opacité parahilaire gauche avec rétraction du LSG. Le liquide de ponction est séro-hémorragique. Protéïnes pleurales à 48 g/l. La recherche de cellules malignes est négative.

Novembre 1977 : bronchoscopie. Sténose en entonnoir de la bronche avec plis convergents. Bossage et biopsie négatives.

Décembre 1977 : 2° bronchoscopie - même image - brossage et biopsies négatifs.

2 biopsies de plèvre négatives.

Taux d'A.C.E début décembre : - dans le sérum 363 ng/ml
- dans la plèvre 1540 ng/ml.

2 cytologies : nombreux amas de cellules malignes avec noyaux bourgeonnants.

On réalise un traitement d'épreuve aux anti-tuberculeux et aux corticoïdes. Reproduction rapide de l'épanchement.

Cette observation nous montre l'absence d'examen histologique positif alors que l'A.C.E sérique et pleural était très élevé, en faveur d'une tumeur invasive très développée. Ce résultat vient en appui diagnostique de la cytologie, qui fut concluante lors du deuxième examen.

Obs. N° 2 Mme D... Jeannine née le 19.11.1922.

Pas de tabagisme. Pas de pathologie associée.

Masse dure, adhérente, du sein gauche. Fracture spontanée par ostéolyse de la tête cubitale.

Pleurésie hémorragique de la base droite rapidement reproductible (Protéïnes à 31 g/l).

taux d'A.C.E sérique : 175 ng/ml
pleural : 220 ng/ml.

Un tel taux permet d'évoquer d'emblée la pleurésie métastatique.

Obs. N° 3 Mme R... Adèle née le 04.12.1902.

Mastectomie gauche avec curage axillaire et cobaltothérapie secondaire en 1972.

Pleurésie droite en mars 1978 avec biopsie pleurale positive (carcinome peu différencié glandulaire.

Taux d'A.C.E sérique : 36 ng/ml
pleural : 11 ng/ml.

Obs. N° 4 Mme B... Annette née le 04.03.1907.

Pas de tabagisme.

Cancer du sein en 1975 avec mastectomie droite.

Avril 1978 : opacité pulmonaire avec image ronde du lobe moyen pleurésie droite (protéïnes 53 g/l).

Fibroscopie et cytologies des crachats sont négatives.

La première cytologie et la biopsie de plèvre sont négatives.

La deuxième cytologie du liquide est non formelle.

Le taux d'A.C.E sérique : 39 ng/ml
pleural : 407 ng/ml.

Obs. N° 5 Mme G... Francine née le 04.03.1901.

Observation analogue à la précédente avec antécédents de cancer du sein opéré (Halsted en 1957 - ganglions non envahis à l'histologie).

Pleurésie droite avec biopsie pleurale et cytologie négatives. Lyse osseuse costo-claviculaire.

Le taux d'A.C.E pleural est à 594 ng/ml et l'A.C.E sérique à 88 ng/ml traduisant la diffusion métastatique.

Obs. N° 6 Mr A... Marcel né le 15.04.1900.

Anéno-carcinome de la paroi postérieure du rectum de 5 centimètre de diamètre irradié.

Pleurésie séro-hématique 7 mois après.

Taux d'A.C.E sérique : 32 ng/ml
pleural : 12 ng/ml.

Obs. N° 7 Mr G... Raoul né le 30.01.1900.

Tableau d'un cancer pulmonaire avec envahissement pleural.

Tabagisme : 20 cigarettes par jour.

3 litres de vin par jour avant l'âge de 35 ans.

1° symptôme : pleurésie gauche avec paralysie récurrentielle. Les protéines du liquide sont à 40 puis à 48 g/l. La cytologie pleurale montre de nombreuses cellules malignes, mais la biopsie est négative.

La fibroscopie observe un collapsus bronchique avec aspect de lymphangite. La biopsie est négative mais le brossage montre *des cellules indifférenciées de grande taille.*

Le taux d'A.C.E sérique : 103 ng/ml
pleural : 520 ng/ml.

Ce résultat confirme la lymphangite néoplasique avec envahissement pleural.

Obs. N° 8 Mr C... Louis né le 03.05.1995.

Vieillard cachectique avec énorme épanchement pleural droit hémorragique liquide très suspect. Biopsie non faite car mort subite.

Obs. N° 11 Mr S... Paul né le 29.12.1919.

Observation analogue à la précédente.

Tabagisme : 10 cigarettes par jour.

Pathologie associée : bronchoemphysème ancien avec syndrome obstructif modéré. Pas d'éthylisme.

1° symptôme : pleuropneumopathie aigue fébrile droite. Le liquide est citrin légèrement trouble avec plus de 50 g/l de protéines.

La cytologie pleurale montre des cellules suspectes de malignité.

La fibroscopie note une muqueuse de la LID un peu épaissie.

Le brossage et la biopsie démontrent qu'il s'agit d'un *cancer épidermoïde très différencié.*

Le taux d'A.C.E sérique : 111 ng/ml
pleural : 880 ng/ml.

Nous pourrions résumer les deux observations restantes (obs. N° 9 - obs. N° 10) de pleurésies métastatiques. Nous observons en comparant les ré-

sultats que le taux d'A.C.E pleural est très élevé, plus élevé que le taux d'A.C.E sérique dosé de façon simultanée dans 8 cas sur 11. Il faut admettre une greffe du tissu néoplasique au niveau de la plèvre qui secrète de l'A.C.E dans le liquide d'épanchement et qui diffuse secondairement par résorption lymphatique dans le sang.

b) 3 de nos pleurésies malignes correspondaient à des mésothéliomes pleuraux. Les taux observés sont beaucoup moins élevés que pour les pleurésies métastatiques.

Mésothéliomes	ACE plasmatique	ACE pleural	Protéïnes pleurales
N° 1	10 ng/ml	0 ng/ml	31 g/l
N° 2	13 ng/ml	140 ng/ml	44 g/l
N° 3	5 ng/ml	0 ng/ml	45 g/l

Obs. N° 1 Mr B... Henry né le 13.04.1904.

Tabagisme : 15 cigarettes par jour.

Pas d'exposition professionnelle. Gammapathie monoclonale.

Juin 1977 : petite pleurésie droite isolée d'étiologie X. La cytologie et la ponction-biopsie sont négatives. Traitement antituberculeux et corticoïde. Evolution progressive vers la pachypleurite.

Mai 1978 : feston pleural avec rétraction de l'hémithorax droit vers la pachypleurite. Bilatéralisation avec à gauche, une cytologie montrant des cellules malignes. Les protéïnes sont à 31 g/l. *Le mésothéliome est franchement probable.*

Décès sans autopsie.

En mai 1978, le taux d'A.C.E était : - dans le sérum : 10 ng/ml
- dans la plèvre: 0 ng/ml à deux reprises, c'est à dire non pathologique.

Obs. N° 2 Mr B... Jean Maurice né le 21.06.1929.

Tabagisme : 40 cigarettes par jour.

Antécédents de tuberculose pulmonaire.

Novembre 1977 : pleurésie gauche douloureuse avec 44 g/l de protéïnes. La cytologie pleurale montre des cellules malignes. La biopsie pleurale est en faveur d'un mésothéliome pleural. La fibroscopie et le brosseage bronchique sont négatifs.

Mars 1978 : la chirurgie de décortication et l'examen de la pièce opératoire *confirme le mésothéliome.*

Février 1978 : le taux d'A.C.E sérique 13 ng/ml
pleural 140 ng/ml.

Obs. N° 3 Mr P... Baptiste né le 08.03.1909.

Tabagisme : 20 cigarettes par jour.

Pas d'exposition professionnelle. 1 litre de vin par jour.

Octobre 1977 : pleurésie gauche récidivante avec liquide citrin riche en protéines (45 g/l) à forme lymphocytaire. La fibroscopie, la cytologie pleurale et deux biopsies de plèvre sont négatives.

On pratique un traitement d'épreuve antituberculeux. Le liquide se reproduit.

Après ponction de 1,700 Litre, décortication à visée diagnostique, l'histologie montre une lésion diffuse maligne de la plèvre qui est *un mésothéliome pleural malin primitif.*

En mai 1978 : petite réaction pleurale droite, réalisant la bilatéralisation de la maladie.

Le taux d'A.C.E pleural pratiqué à plusieurs reprises est toujours resté nul :

	<u>Octobre 1977</u>	<u>Décembre 1977</u>	<u>Juillet 1978</u>
. A.C.E sérique	5 ng/ml		
. A.C.E pleural	0 ng/ml	0 ng/ml	0 ng/ml

Ces trois observations nous montrent que l'intérêt du dosage de l'A.C.E dans les mésothéliomes pleuraux est *beaucoup plus discutable* : puisque dans deux cas sur trois, le taux est non pathologique.

III - VALEUR PRONOSTIQUE DU TAUX D'A.C.E AVANT TOUT TRAITEMENT

La durée de survie a été étudiée chez 76 de nos malades. Nous n'avons pas tenu compte du schéma thérapeutique propre à chacun d'eux, ni de l'histologie de la tumeur. Nous cherchions à savoir si un taux d'A.C.E élevé avait une réelle valeur péjorative. Ces malades ont été répartis en trois groupes, *selon le taux d'A.C.E* au moment du diagnostic :

- un premier groupe de malades qui avaient un taux inférieur à 40 ng/ml,
- un second groupe de malades qui avaient un taux entre 40 et 100 ng/ml,

+ décédé
• vivant

Intérêt pronostique



- un troisième groupe avait un taux supérieur à 100 ng/ml.

Il est intéressant de constater que 58 % (11 sur 19) des malades ayant un taux supérieur à 100 ng sont décédés dans les trois premiers mois, alors que ce pourcentage tombe à 9 % (4 sur 47) chez les malades qui ont un taux < 40 ng. De même parmi les 20 décès survenus dans les trois premiers mois de surveillance, 11 sont survenus chez des malades qui avaient des taux supérieurs à 100 ng. Au contraire, parmi les 29 malades vivants après neuf mois d'évolution, 27 avaient et ont toujours un taux d'A.C.E inférieur à 40 ng.

	3 mois	6 mois	9 mois
ACE > 100 ng	58% DCD 11/19 m	89% DCD 15/18 m	94% DCD 1 vivant avec miliaire 17/18 m métastatique.
40 ng < ACE > 100ng	50% DCD 5/10 m	70% DCD 7/10 m	90% DCD 1 décès survenu au 10ème 9/10 m mois.
ACE < 40 ng	9% DCD 4/47 m	20% DCD 8/45 m	39% DCD 27 malades sur 41 avec 14/41 m survie > 9 mois.

Nous décrivons l'observation du seul malade qui avait un taux initial supérieur à 100 ng et qui est encore en vie après 20 mois d'évolution. Il s'agit de :

Mme P... Marie née le 09.12.1936.

Pas de tabagisme. Pas de pathologie associée.

1° symptôme en mars 1977 : hyperthermie et baisse de l'état général.

1° hospitalisation en mai 77 : image ronde de 4-5 cm de diamètre, sous claviculaire droite avec état fébrile et douleur thoracique. Le brossage sous amplification ramène de nombreuses cellules malignes d'adénocarcinome. Le bilan de diffusion est négatif. Le taux pré-opératoire est à 104 ng.

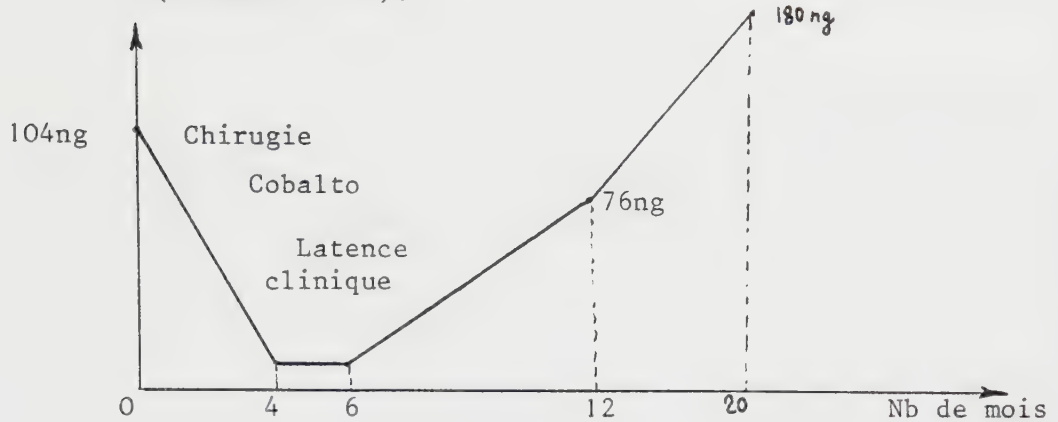
En juin 77 : lobectomie supérieure droite. La pièce opératoire montrait une masse tumorale de 3 cm de diamètre, avec envahissement ganglionnaire au contact de la lobaire. La recoupe de la bronche lobaire supérieure est envahie. L'histologie confirme l'adénocarcinome différencié.

Une cobaltothérapie complémentaire de 4500 rads de juillet à août 77 est réalisée sur le médiastin. Le taux d'A.C.E à mi-septembre est à 9 ng. La thérapeutique a donc permis une normalisation du taux.

Evolution clinique :

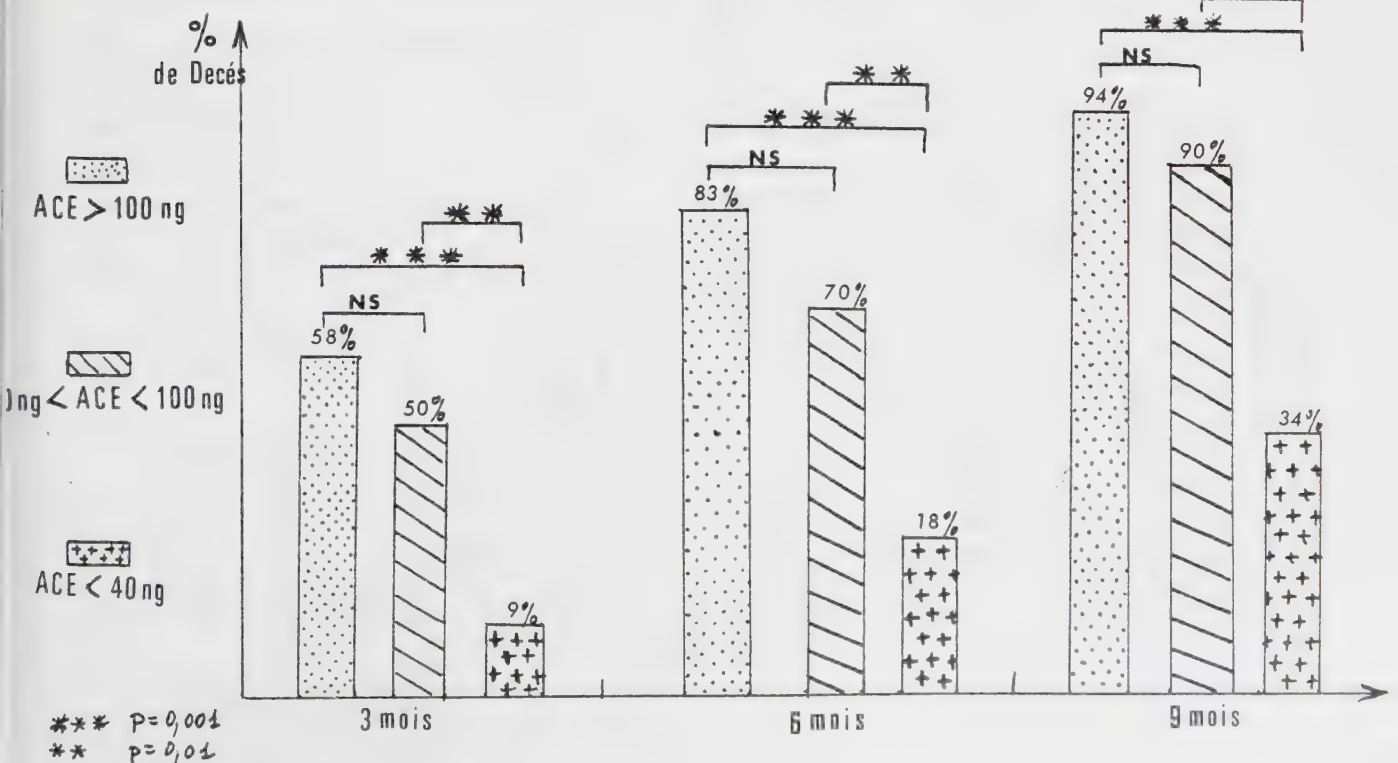
. septembre-novembre 77 : latence clinique.

- Février 78 : apparition d'une image de réticulation pulmonaire diffuse.
- Mai 78 : image nodulaire diffuse bilatérale de miliaire, avec réaction pleurale droite. Traitement corticoïde.
- Juillet 78 : toux et miliaire très accentuées.
- Septembre 78 : signes de métastases intra-crâniennes. Cobaltothérapie avec amélioration nette. Mais les lésions pulmonaires poursuivent leur évolution malgré la chimiothérapie (décembre 1978).

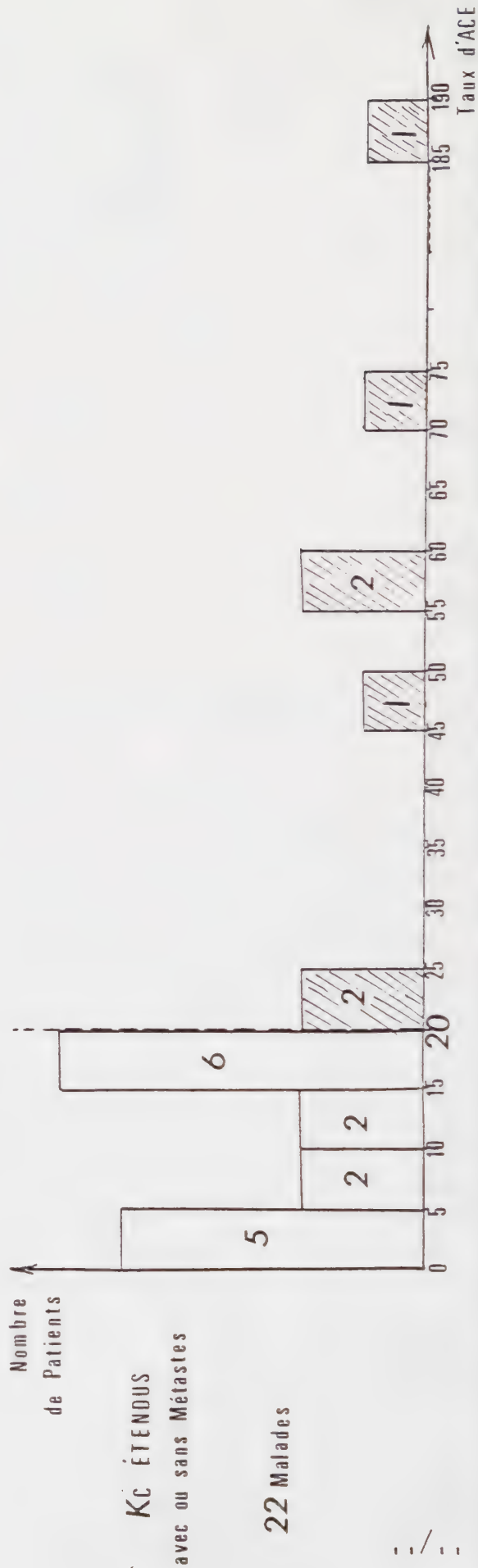
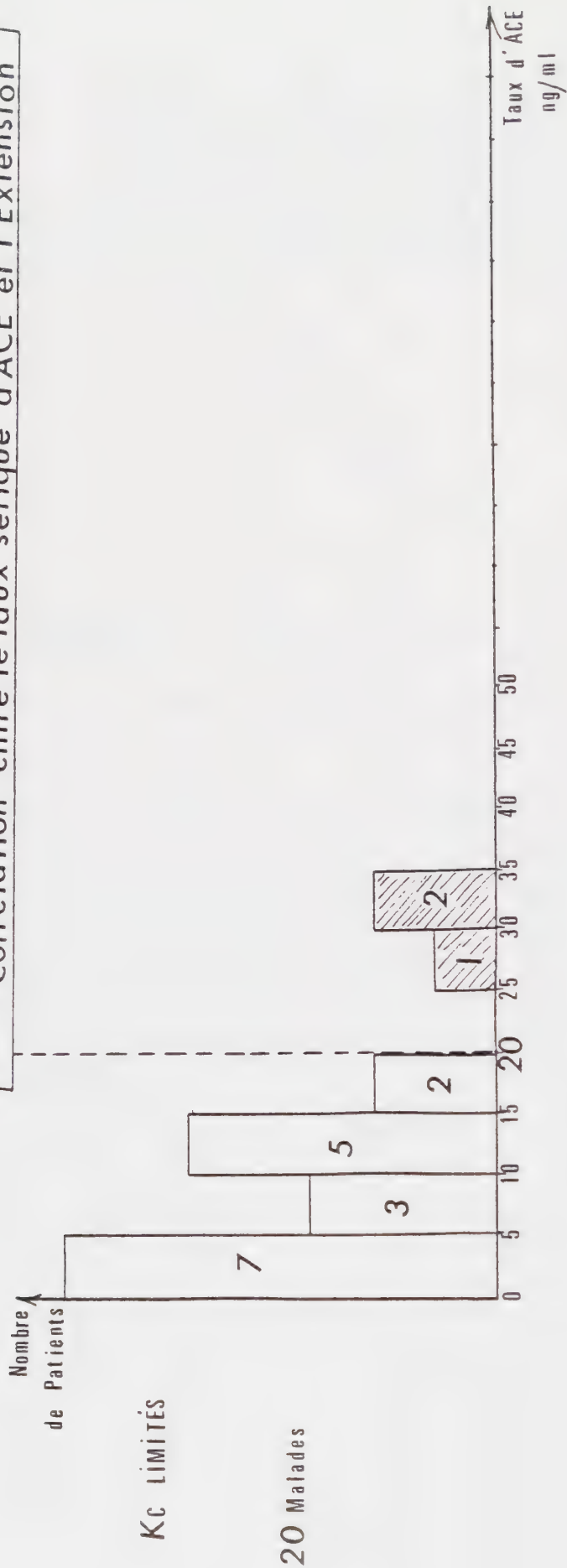


Malgré la survie supérieure à 20 mois, on peut penser que le pronostic est péjoratif à cours terme.

A part cette observation particulière tous nos malades qui ont une survie supérieure à 9 mois ont un taux d'A.C.E initial < 40 ng/ml. 7 d'entre eux ont une survie supérieure à 18 mois. Sur le plan statistique, il n'y a pas de différence significative si nous comparons la survie des malades ayant un taux supérieur à 100 ng et ceux qui ont un taux entre 40 ng et 100 ng. Par contre, en comparant la survie des malades ayant un taux supérieur à 100 ng et ceux qui ont un taux inférieur à 40 ng, il existe une différence significative en millième.



Carcinomes Epidermoïdes Différenciés Corrélation entre le taux sérique d'ACE et l'Extension



IV - VARIATION DU TAUX D'A.C.E EN FONCTION DES DIFFERENTS STADES DE LA MALADIE

Il est nécessaire pour mettre en place le schéma thérapeutique, de connaître l'importance de la tumeur et sa diffusion loco-régionale et métastatique. Nous avons réparti, avant la mise en route du traitement, nos malades en deux catégories.

- Un premier groupe de malades avec un cancer limité, c'est à dire des tumeurs de stade I (T < 3 cm sans atteinte ganglionnaire) ou stade II (T > 3 cm ou avec envahissement ganglionnaire hilaire exclusivement).

- Dans un deuxième groupe, les patients ont une tumeur volumineuse, avec atélectasie de tout un poumon, ou qui se situe à moins de deux cm de la carène, associée à un envahissement ganglionnaire satellite le plus souvent médiastinal homolatéral. D'autres ont des tumeurs invasives avec envahissement pleural ou atteinte de l'apex. Dans ce même groupe, sont classés les cancers avec métastases et les récidives. Ainsi :

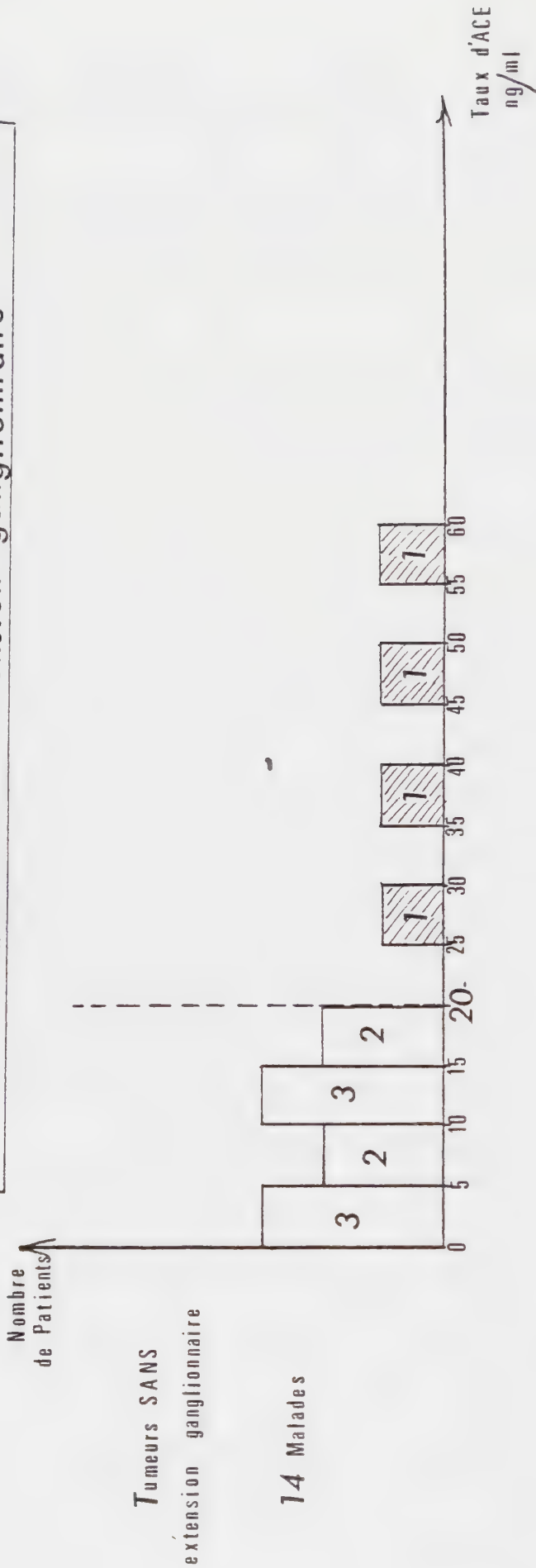
- 50 malades avaient un cancer limité : le taux d'A.C.E moyen était de 14,58 ng/ml,

- 77 malades présentaient une maladie plus évoluée, et on obtient un taux moyen à 94,2 ng/ml (les taux supérieurs à 450 ng/ml étant assimilés à 450 ng).

→ Si nous comparons les résultats en fonction de l'histologie :

	Cancers limités	Cancers étendus
Epidermoïdes différenciés	20 cas Taux moyen 10,7 ng/ml 15 % de taux > 20 ng	23 cas Taux 26,1 ng/ml 26 % de taux > 20 ng
Epidermoïdes peu différenciés	3 cas Taux moyen 40 ng/ml 2 taux > 20 ng	10 cas Taux moyen 200 ng/ml 90 % de taux > 20 ng
Adénocarcinome I ou II	2 cas Taux moyen 37,5 ng/ml 1 taux > 20 ng	12 cas Taux moyen 137 ng/ml 75 % de taux > 20 ng
Anaplasique à petites cellules	10 cas Taux moyen 5,80 ng/ml 0 % de taux > 20 ng	10 cas Taux moyen 111 ng/ml 70 % de taux > 20 ng
Indifférencié (grandes cellules)	9 cas Taux moyen 17,9 ng/ml 3 taux > 20 ng	10 cas Taux moyen 78,9 ng/ml 50 % de cas > 20 ng

Exérèse Pulmonaire: Corrélation entre le taux sérique d'ACE. et l'extension ganglionnaire



Nous constatons qu'il existe seulement 15 % de taux pathologiques dans les cancers épidermoïdes limités (ceux qui sont en principe au stade chirurgical). Quand ces cancers sont étendus ou métastasiés, ce pourcentage ne monte qu'à 26 %. Pour les carcinomes anaplasiques à petite cellules, encore limités, il n'y a aucun taux pathologique.

Par contre, pour les épidermoïdes peu différenciés, et pour les adénocarcinomes, le taux moyen est d'emblée beaucoup plus élevé, et dans les cancers évolués plus de 75 % des malades ont des taux pathologiques.

Pour les carcinomes indifférenciés à grandes cellules, les résultats obtenus sont intermédiaires avec 5 cas/10 de taux supérieurs à 20 ng dans les cancers avancés ou métastatiques.

→ Si nous étudions plus précisément les cancers qui ont fait l'objet d'une exérèse pulmonaire et qui ont pu avoir une étude macroscopique et microscopique de la pièce d'exérèse, avec la recherche systématique d'envahissement ganglionnaire et de la bronche, nous distinguons deux types de malades :

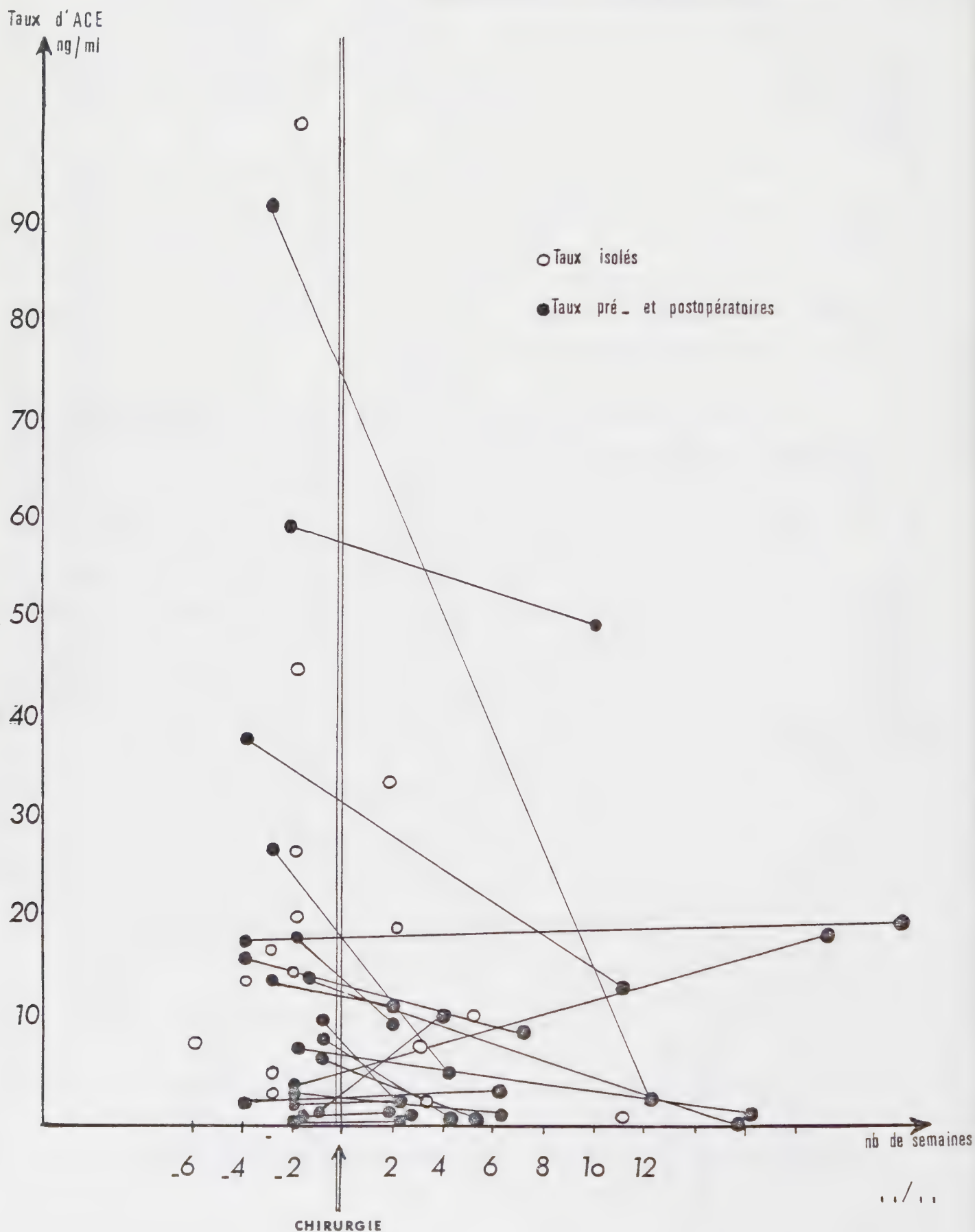
- ceux qui n'ont pas d'extension ganglionnaire au niveau des chaînes trachéobronchiques hilaires ou de la carène (mais ne tenons pas compte de l'atteinte du ganglion satellite d'un lobe qui est souvent inclus dans la masse néoplasique),
- ceux qui ont une extension ganglionnaire des chaînes homo ou contralatérales, associée ou non à un envahissement de la recoupe bronchique.

	Pièce d'exérèse sans extension	Pièce d'exérèse avec extension ganglionnaire ou bronchique
Nombre de malades	14	16
Répartition des taux	de 0 à 60 ng	de 0 à 110 ng
Taux d'ACE moyen	19,54 ng	23,72 ng
Taux d'ACE > 20 ng	28 %	31 %

Ce tableau montre un taux moyen légèrement plus élevé dans les cancers avec extension ganglionnaire ou/et bronchique. Le nombre de taux pathologique est aussi un peu élevé : la différence est non significative. Ainsi,

Variations du taux d'ACE

avant et après thoracotomie



si on compare les deux lots de malade d'une manière statistique, il n'est pas possible, avant l'intervention de prédire l'extension locale du processus tumoral à partir du taux d'A.C.E.

V - VARIATIONS DU TAUX D'A.C.E EN FONCTION DES DIFFERENTES THERAPEUTIQUES

1° - Taux d'ACE et exérèse chirurgicale

36 malades ont subi une exérèse chirurgicale et ont eu un dosage durant cette période chirurgicale de la maladie, dont 20 immédiatement avant et après la chirurgie.

	AVANT chirurgie	APRES chirurgie
Nombre de malades	30	26
Répartition des taux	de 0 à 110 ng	de 0 à 50 ng
Taux d'ACE moyen	21,70 ng	9,15 ng
Taux d'ACE >20 ng	26 %	11 %

L'exérèse chirurgicale entraîne une chute et même une normalisation du taux d'A.C.E si celle-ci est complète. Dans notre série, 3 taux sur 20 sont restés pathologiques.

Si nous comparons sur le plan statistique l'échantillon des 20 malades qui ont eu un taux avant et après chirurgie, il existe une différence significative avec un risque d'erreur de l'ordre de 5 % (Δ :10,79, Δ :23,11, t 2,08).

Nous décrivons les 3 observations qui ont gardé un taux d'A.C.E élevé après la chirurgie :

Obs. N° 1 Mr P... Marcel né le 02.10.1921.

Tabagisme : 20 cigarettes. Pas de pathologie associée.

Cancer périphérique du lobe SG. Le brossage montre des cellules malignes.

Mars 1977 : lobectomie. La pièce d'exérèse ne montre pas d'envahissement ganglionnaire. Histologie : adénocarcinome différencié. Taux pré-opératoire : 60 ng/ml.

Juin 1977 : toux importante, douleur thoracique, baisse de l'état général. Taux à 50 ng/ml.

Ne vient pas à la consultation, trois semaines plus tard : décès probable.

Obs. N° 2 Mr L... Marius né le 13.04.1924.

Tabagisme : 20 cigarettes par jour. Pas de pathologie associée.

Syndrome de *Pancoast Tobias* gauche avec névralgie cervico-brachiale lié à un cancer périphérique. Histologie : cancer indifférencié à grandes cellules.

Exérèse chirurgicale sur une tumeur de l'apex avec un placard nécrotique qui s'étend au delà de l'articulation costo-vertébrale.

Le taux d'A.C.E 15 jours après l'acte, demeure à 34 ng/ml.

Obs. N° 3 Mr P... Jean né le 14.12.1924.

Tabagisme : 40 cigarettes par jour.

Ancien tuberculeux avec séquelle pleuropulmonaire importante.

Opacité hétérogène du LSD sur les séquelles de tuberculose, correspondant à un cancer malpighien kératinisant.

Lobectomie droite supérieure, difficile, avec exérèse du Fowler. La pièce montre une pachypleurite avec une masse blanchâtre très suspecte, sans envahissement ganglionnaire. (histologie confirmative). Le taux d'A.C.E pré-opératoire est à 18 ng/ml.

Evolution : reprise chirurgicale pour une poche apicale résiduelle. Le malade va assez bien ensuite pendant trois semaines.

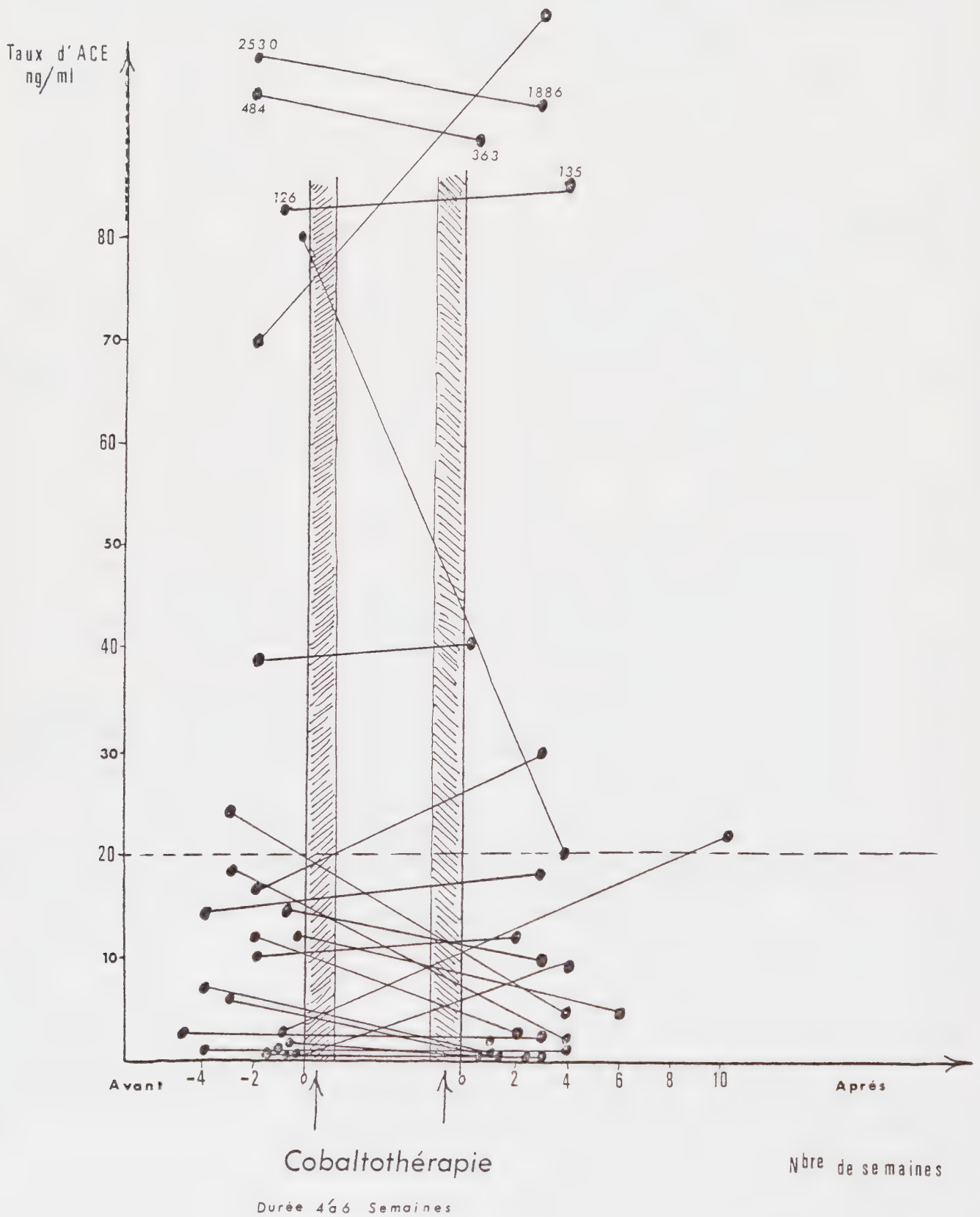
28 semaines après la 1° intervention, expectoration purulente, avec fièvre à 38,5°. Baisse de l'état général. Le broyage ramène des cellules néoplasiques : il s'agit d'une récurrence in situ.

Le taux d'A.C.E est à 21 ng/ml.

Ainsi dans les cas rares où le taux pré-opératoire est élevé (4 cas sur 20), l'A.C.E est un bon moyen pour savoir si l'exérèse a été complète, la normalisation du taux devant se faire 4 semaines après l'acte chirurgical (en raison de son catabolisme qui dure entre 5 et 15 jours - cf le chapitre sur le catabolisme).

Effet du Cobalt sur le taux sérique d'A.C.E.

67BIS



2°--Taux d'A.C.E et cobaltothérapie

Le dosage d'A.C.E a été pratiqué avant et après la cobaltothérapie chez 25 de nos malades.

→ 3 d'entre eux ont eu une cobaltothérapie à titre palliatif, car ils étaient porteurs d'une tumeur très évoluée avec des métastases. Nous développons à titre d'exemple deux de ces trois observations :

Obs. Mr B... Benaïssa né le 28.12.1916.

Tabagisme : 20 cigarettes par jour.

Pathologie associée : kyste hydatique du poumon droit en 1951.

Hémoptysies à répétition, douleur thoracique avec envahissement pariétal droit et de l'omoplate. Opacité totale du poumon droit. La fibroscopie montre une LSD obstruée par une muqueuse épaissie.

Histologie : cancer épidermoïde peu différencié.

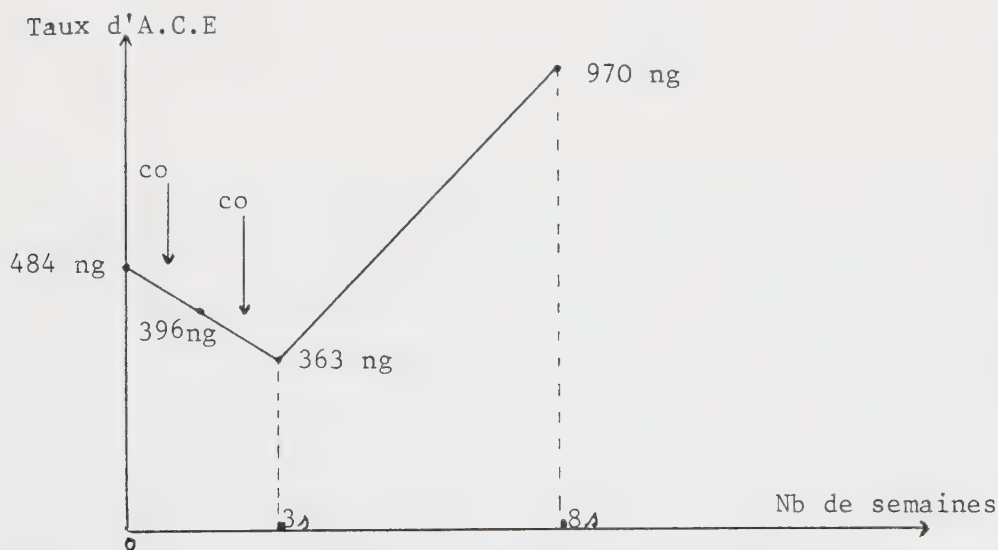
Taux d'A.C.E avant la thérapeutique : 484 ng/ml.

Cobaltothérapie à titre antalgique par deux séries de Split-Course en 15 jours.

Evolution : diminution des douleurs costales, pas de changement de la radiologie pulmonaire, hémoptysies fréquentes.

1 semaine après la fin de la cure : A.C.E à 363 ng/ml.

2 mois après, aggravation de l'extension du cancer avec dysphagie, grosse adénopathie axillaire : A.C.E 970 ng/ml.



Ainsi, nous avons constaté une chute du taux sérique au cours des 3 premières semaines au décours de l'irradiation puis une réascension rapide après l'arrêt de celle-ci.

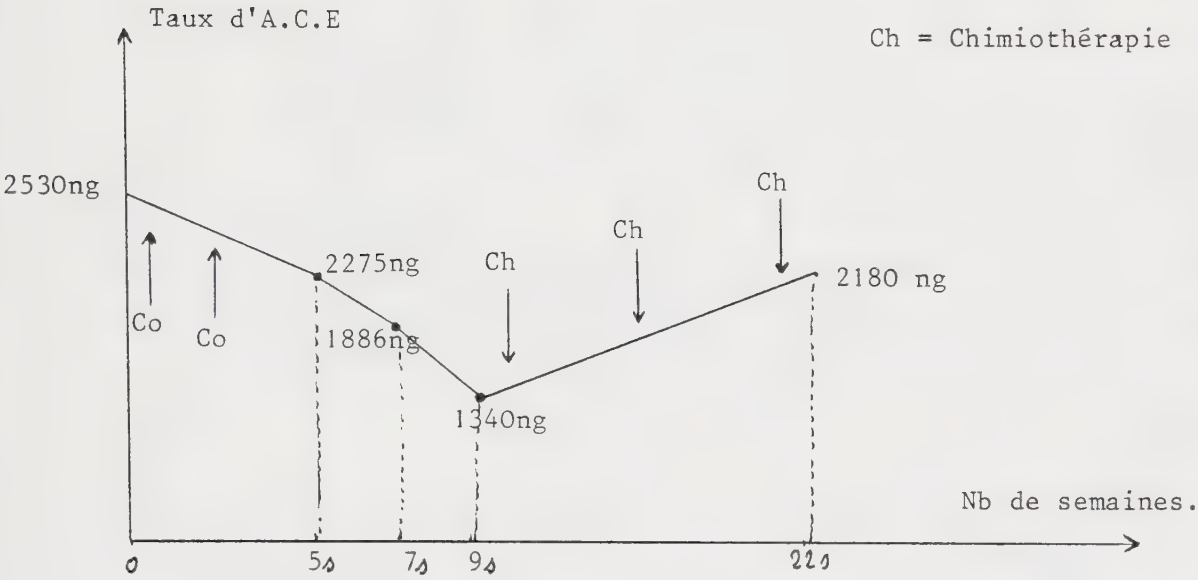
Obs. Mr B... Hassoua né le 03.05.1941.

Tabagisme : 20 cigarettes par jour. Pas de pathologie associée.

Septembre 1976 : douleur du grand trochanter gauche, douleurs thoraciques, hémoptysie et amaigrissement. Volumineuse opacité lobaire gauche polycyclique. La fibroscopie montre une BSG très inflammatoire. Il s'agit d'un cancer malpighien peu différencié. Le taux d'A.C.E avant cobalt est extrêmement élevé à 2 530 ng/ml.

Cobaltothérapie à titre palliatif sur le poumon et sur le fémur qui nécessite une synthèse pour fracture pathologique.

2 split-course de 2000 rads en novembre et décembre 1976. Bonne efficacité de la cure sur les douleurs thoraciques et le volume tumoral. Disparition des douleurs osseuses de la hanche. On observe une diminution nette de l'A.C.E sérique au cours de l'irradiation.



→ Les 22 autres malades ont eu une cobaltothérapie à titre curatif,

soit en complément de l'exérèse chirurgicale, soit d'une façon autonome en cas de contre indication chirurgicale. Le traitement s'étale généralement sur 4 à 6 semaines, avec une dose totale de 3000 rads à 10000 rads. Dans quelques cas il a été fait en deux temps de type split-course. L'effet de l'irradiation est irrégulier sur les malades puisque le taux moyen d'A.C.E est de 20,60 ng/ml avant le traitement et de 23,10 ng/ml après. Le taux d'A.C.E est ascendant chez 5 des malades sur 22, descendant chez 5 autres patients. Pour le reste, le taux ne varie pas de façon significative.

	AVANT cobaltothérapie	APRES cobaltothérapie
Nombre de malades	22	22
Répartition des taux	de 0 à 126 ng	de 0 à 195 ng
Taux moyen	20,6 ng	23,1 ng
Taux d'ACE > 20 ng	22 %	22 %

Nous descrivons des observations où des dosages d'A.C.E ont été répétés au cours de l'irradiation mais aussi après celle-ci. L'effet de la cobaltothérapie sur le taux a été suivi durant plusieurs semaines.

Obs. Mr M... André né le 08.10.1903.

Pas de tabagisme.

Diabète gras.

Image ronde avec atteinte scissurale en février 1976. Opacité ronde périphérique du LSD correspondant à un cancer épidermoïde peu différencié. L'A.C.E sérique est à 80 ng, 8 jours avant le traitement.

Cobaltothérapie à titre curatif en octobre et novembre 1976.

. 5500 rads sur la lésion périphérique,

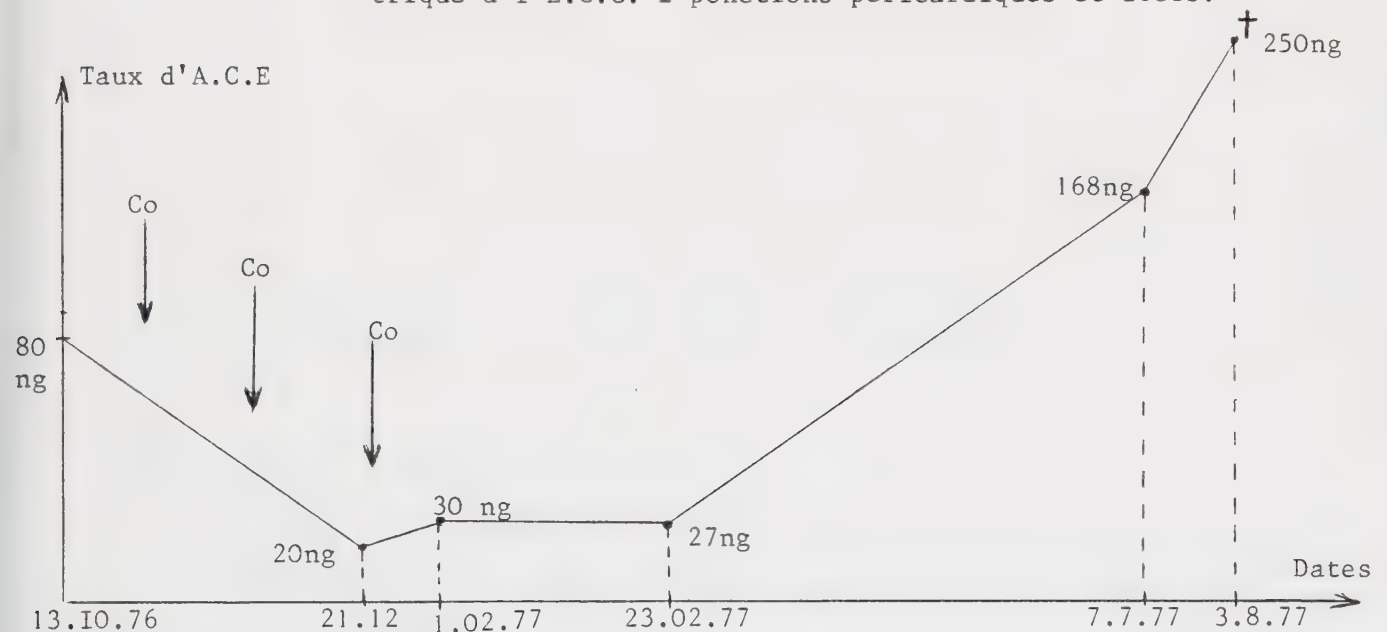
. 4500 rads sur le médiastin.

L'A.C.E sérique en décembre 1976 est à 20 ng (normalisation et la radio objective une diminution de 80 % de la masse néoplasique).

Evolution : chimiothérapie en janvier 1977, mais aplasie médullaire toxique, d'où arrêt.

En juillet 1977 : métastases hépatiques, avec épanchement pleural droit, atelectasie du champ pulmonaire droit.

En août 1977 : tamponnade hémorragique péricardique avec alternance électrique à l'E.C.G. 2 ponctions péricardiques et décès.



On a assisté à une montée très rapide de l'A.C.E dans les dernières semaines.

Cette observation nous montre que l'efficacité de l'irradiation s'est maintenue plusieurs mois.

Obs. Mr B... Jean Pierre né le 25.09.1927.

50 cigarettes par jour avec éthylisme modéré.

Cancer du LID avec volumineuse adénopathies hilaires droites. Sténose par un carcinome anaplasique à petites cellules.

Chimiothérapie en janvier, février et mars 1977. Absence de modification sous chimiothérapie.

Le taux d'A.C.E avant l'irradiation est à 39 ng.

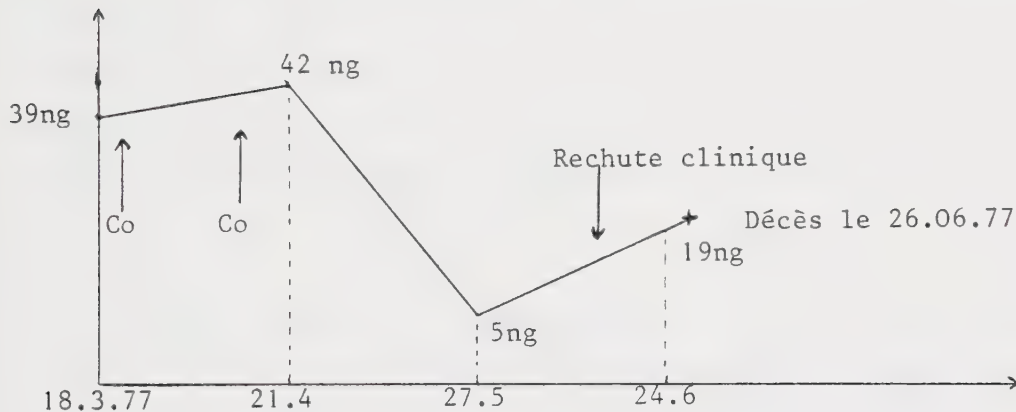
Cobaltothérapie sur 3 semaines :

. 4500 rads sur le médiastin et sur les creux sus-claviculaires.

A la fin du traitement le taux est à 41 ng.

Evolution : en mai 77, c'est à dire 4 semaines après l'irradiation diminution des masses médiastinales avec reperméabilisation de l'arbre bronchique. Le taux est à 5 ng.

En juin 1977 : rechute avec des images très denses à droite. Le taux est à 19 ng. Métastases cérébrales et décès.



Cette observation nous montre un décalage entre l'irradiation, l'efficacité du traitement sur la masse tumorale et le taux d'A.C.E.

Obs. Mr E... Antonio né le 20.08.1925.

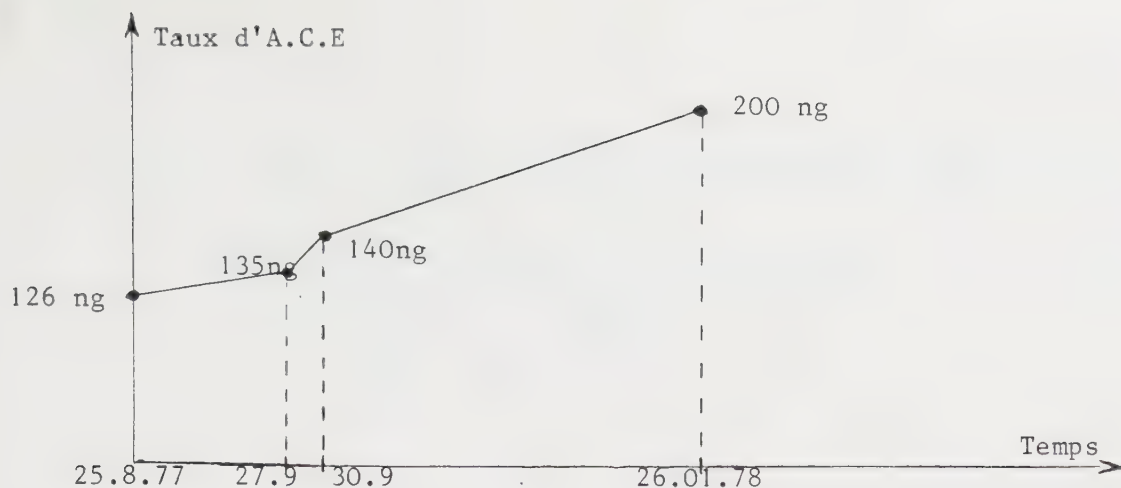
Tabagisme : 20 cigarettes par jour.

Epanchement pleural droit indolore de nature néoplasique avec développement d'une tuméfaction latéro-thoracique en regard de la zone de ponction.

Le taux sanguin avant la thérapeutique est à 126 ng/ml.

Cobaltothérapie 6000 rads sur la tuméfaction en 10 séances (1.09 au 27.09). Après le traitement le taux est à 135 puis 140 ng/ml.

La tumeur a une diffusion loco-régionale : en octobre 1977, métastases hépatiques, en janvier 1978, métastases cérébrales et décès.



La tumeur ne semble pas radiosensible : le taux d'A.C.E continue à monter.

L'efficacité du cobalt dépend beaucoup du type histologique de la tumeur et de l'évolution de celle-ci. Quand la masse tumorale est importante le cobalt ne peut espérer normaliser le taux si celui-ci est élevé avant l'irradiation. Il existe un décalage dans le temps, entre l'efficacité de la cobalthérapie à titre curatif, la réduction du volume tumoral et du taux d'A.C.E pouvant s'observer plusieurs semaines après le traitement.

3°- Taux d'A.C.E et chimiothérapie

Il est encore plus difficile d'analyser les effets sur l'A.C.E de la chimiothérapie séquentielle des cancers du poumon. Celle-ci est basée sur une association d'antimitotiques (généralement ADRIAMYCINE - ONCOVIN - ENDOXAN - 5 FLUORO URACILE) réalisés toutes les trois à quatre semaines.

Nous développons quelques observations où nous avons pu observer les effets de la chimiothérapie sur le taux sérique d'A.C.E.

Obs. Mr G... Jean né le 29.05.1938.

Tabagisme : 20 cigarettes par jour. 1 litre de vin par jour sans cirrhose.
Opacité du lobe moyen avec sténose très serrée de l'orifice de la bronche lobaire moyenne.

Bilobectomie droite moyenne et inférieure en mai 1976. Il s'agit d'un adénocarcinome différencié avec envahissement de tous les ganglions prélevés à l'intervention.

Une cobalthérapie post-opératoire est réalisée en juin et juillet 1976 (4400 rads sur le médiastin).

En octobre 1976, il existe une lyse de l'apophyse transverse de L 4. Le taux d'A.C.E est à 29 ng/ml.

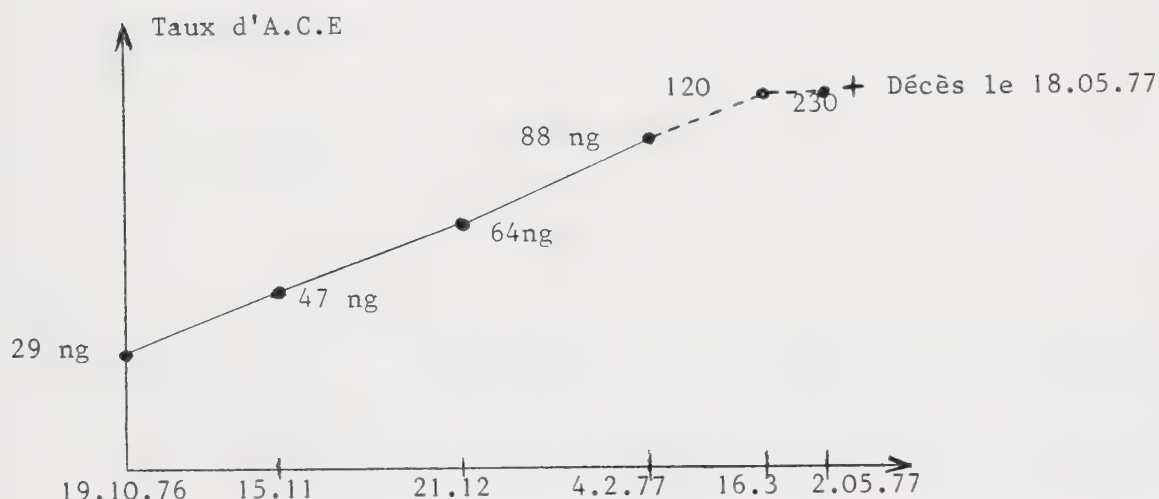
Une chimiothérapie est entreprise avec : Adriamycine 90 mg - Oncovin 3 mg - Endoxan 600 mg - 5 Fluoro Uracile 1 g.

- . 1° cure le 21-22.10.1976
- . 2° cure le 15-16.11.1976
- . 3° cure le 21-22.12.1976
- . 4° cure le 13-14.01.1977.

Evolution :

- . en novembre, il existe des foyers multiples à la scintigraphie osseuse.
- . en janvier 1977, métastases humérales droites.
- . en février 1977, opacités pulmonaires diffuses de type "lacher de ballons".

Durant ce temps, le taux d'A.C.E augmente progressivement passant de 29 ng à 88 ng malgré les cures.



Obs. Mr D... Serge né le 06.06.1928.

Tabagisme : 20 cigarettes par jour.

Bronchite hivernale. Ulcère duodénal non évolutif.

En août 1976 : opacité hétérogène de la base droite correspondant à une sténose néoplasique de la LID par un carcinome épidermoïde assez différencié.

Cobaltothérapie en février et mars 1977 : 5500 en 2. split-courses à 5 semaines d'intervalle.

le taux d'A.C.E avant chimiothérapie est à 19 ng.

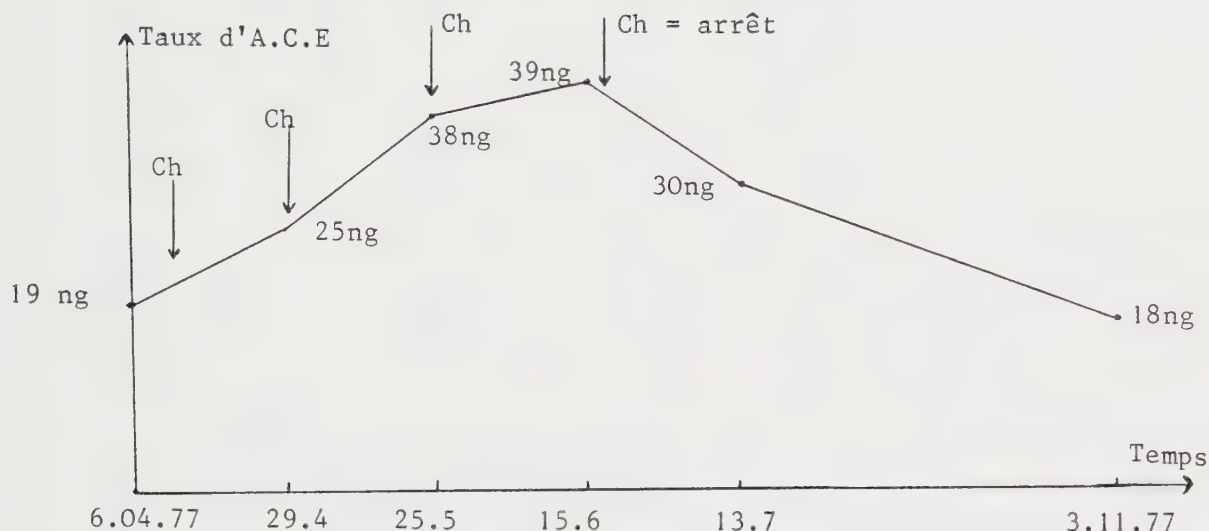
La chimiothérapie est commencée en avril 77 avec : Belustine 80 mg, Oncovin 2,4 mg, Endoxan 2 x 480 mg, 5 Fluoro Uracile.

- . 1° cure 07-08.04.1977
- . 2° cure 02-03.05.1977 ... Belustine remplacé par Adriamycine
- . 3° cure 24-25.05.1977
- . 4° cure 17.06.1977.

Arrêt de la chimiothérapie le 12.07.1977.

Evolution :

- . le 25.05.1977 pas de dissémination néoplasique.
- . le 17.06.1977 arrêt de la chimiothérapie pour température oscillante.
- . le 16.06.1977 radiographie non modifiée - repos thérapeutique.
- . le 08.11.1977 pas de modification.



Nous constatons ici une élévation du taux d'A.C.E au cours des quatre cures de chimiothérapie puisque le taux passe de 19 ng à 39 ng.

Obs. Mr C... Alfred né le 06.11.1916.

Tabagisme : 20 à 40 cigarettes par jour. Réduction au cours de la maladie.
Ethyisme avec cirrhose débutante (laparoscopie en 1973).

En février 1977, masse hilare droite avec engorgement lobaire par lésion sténosante de LSD correspondant à un carcinome épidermoïde différencié.

Pas de chirurgie (contre-indication hépatique). Pas de cobalt.

La chimiothérapie débute en mars 1977 : Adriamycine 75 mg - Oncovin 2,4 g
Endoxan 500 mg x 2 - 5 Fluro Uracile 1 g.

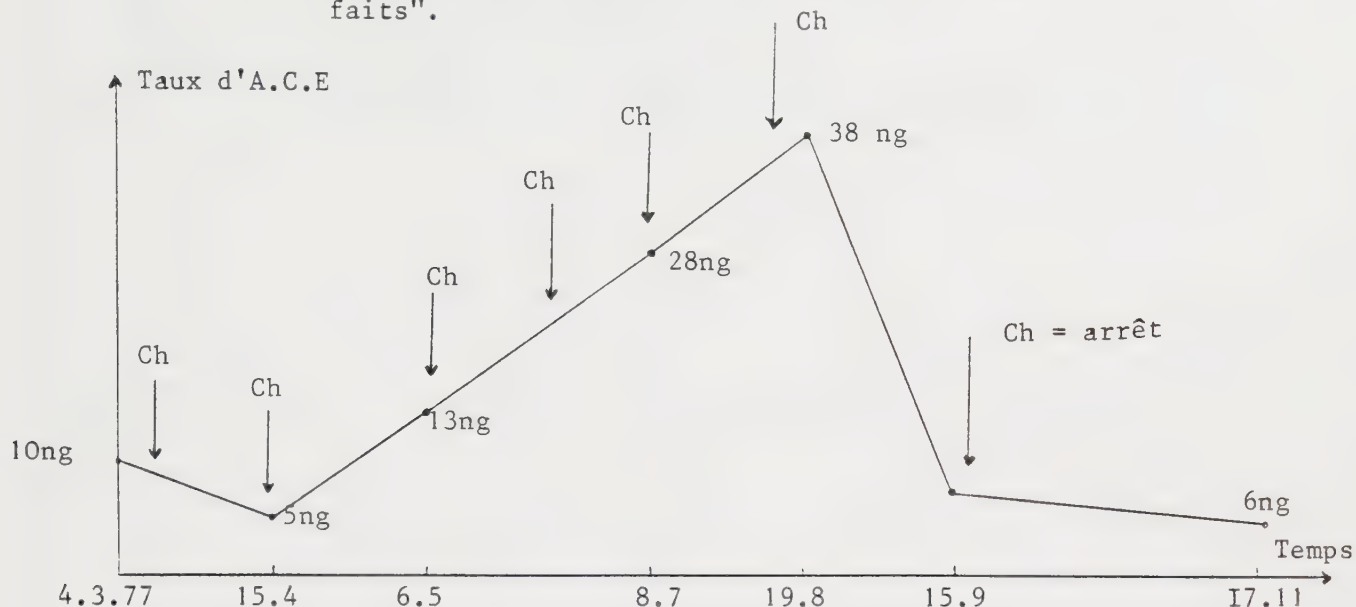
- . 1° cure le 24-25.03.1977
- . 2° cure le 14-15.04.1977
- . 3° cure le 12-13.05.1977
- . 4° cure le 07-08.06.1977
- . 5° cure le 07-08.07.1977
- . 6° cure le 18-19.08.1977
- . 7° cure le 19-20.09.1977.

Le taux initial le 04.03.1977 est à 10 ng.

Evolution :

- . 26.03.1977 régression de l'image radiologique.
- . en juin 1977 pas de rechute, pas de récurrence mais mauvaise tolérance hématologique qui oblige à espacer les doses.
- . 27.10.1977, persistance à la fibroscopie de contrôle d'une lésion limitée à l'origine de la LSD. 2° localisation pharyngée postérieure.

- . 17.01.1978 cobaltothérapie sur le pharynx et le hile droit : 5000 rads.
- . 26.05.1978, état général satisfaisant, larynx et poumon "parfaits".



A noter que la deuxième localisation pharyngée en octobre 1977 n'a pas élevé le taux d'A.C.E.

Nous avons constaté chez un petit nombre de nos malades une stabilisation du taux d'A.C.E sous l'effet de la chimiothérapie, mais comme nous l'avons vu précédemment, un taux qui reste pathologique malgré la thérapeutique est de mauvais pronostic.

Obs. Mr D... André né le 21.06.1912.

Tabagisme : 20 cigarettes par jour.

Bronchite chronique.

Cirrhose éthylique avec décompensation oedémateuse.

Forte condensation du parenchyme pulmonaire au niveau de la lingula gauche par sténose de la lingula et en partie du culmen.

L'histologie montre deux populations de cellules malignes :

- . un carcinome indifférencié à petites cellules,
- . un carcinome à grandes cellules.

La vérification anatomique confirmera cette double population.

Cobaltothérapie préalable : 4000 rads en octobre et novembre 1976.

Le taux avant chimiothérapie est à 56 ng, le 28.11.1976.

La chimiothérapie débute le 18 janvier 77 : Adriamycine 75 mg - Oncovin 2,7 mg - Endoxan 500 mg x 2 - 5 Fluoro Uracile.

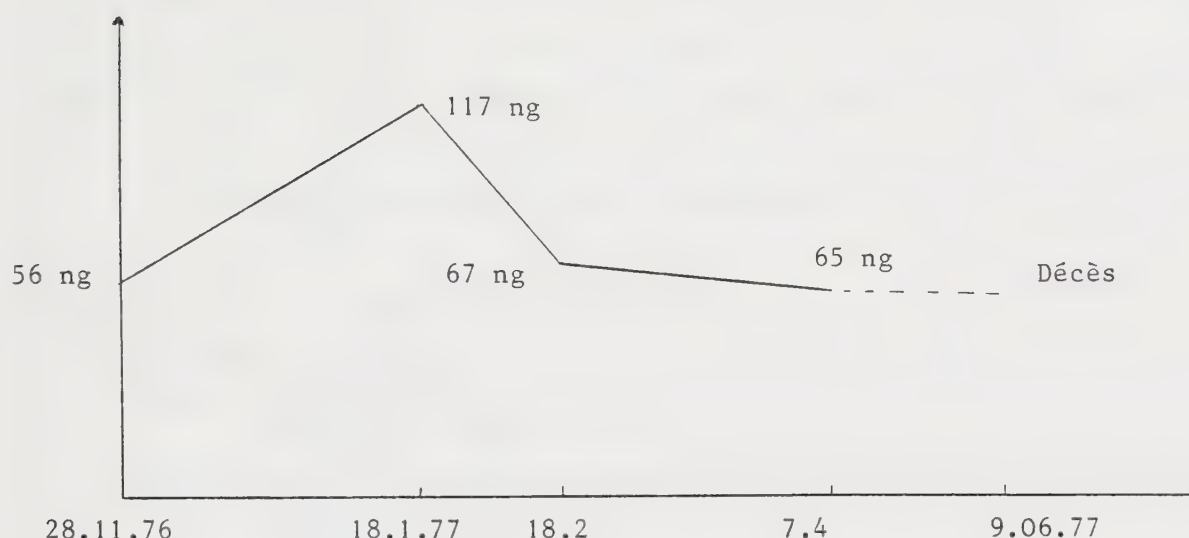
Evolution :

- . le 04.11.76, amélioration discrète de l'image radiologique après cobalt.

- . le 19.01.77, pas de signe d'extension clinique,
- . le 15.03.77, pas de modification radiologique,
- . le 09.06.77, coma hépatique, décès.

Vérification, métastases hépatiques.

La chimiothérapie stabilise l'élévation du taux d'A.C.E mais celui-ci reste à 67 ng puis à 65 ng. le décès a lieu deux mois après.



Au total, nous n'avons pas observé dans notre série une baisse importante avec normalisation du taux d'A.C.E sous chimiothérapie.

VI - CORRELATION ENTRE L'EVOLUTION CLINIQUE ET LE TAUX D'A.C.E

Chez 46 de nos malades, nous avons effectué une surveillance clinique et sérique s'étalant sur une période de deux ans environ. Tous ces malades ont eu au moins trois dosages d'A.C.E à plusieurs semaines d'intervalle. Un bon nombre est décédé durant cette période. Parmi les survivants nous n'avons gardé pour faire la corrélation entre l'évolution clinique et le taux d'A.C.E que ceux qui avaient été suivis pendant plus de 6 mois (24 semaines).

Sur le plan histologique, les 46 malades se répartissent ainsi :

- 3 localisations secondaires de tumeurs ORL : 3 décédés.
- 19 carcinomes épidermoïdes différenciés : 5 décédés et 14 vivants.
- 8 carcinomes anaplasiques à petites cellules : 6 décédés et 2 vivants.
- 5 carcinomes épidermoïdes peu différenciés : 5 décédés.
- 6 carcinomes indifférenciés à grandes cellules : 3 décédés et 3 vivants.
- 4 adénocarcinomes : 2 décédés et 2 vivants.
- 1 cancer périphérique du poumon (sans histologie précise) : décédé.

1° - Les localisations secondaires bronchiques de tumeurs ORL

Trois de nos malades ont présenté des localisations pulmonaires dans les suites d'un néoplasme ORL. Malgré le rôle favorisant du tabac et de l'alcool dans les tumeurs aéro-digestives supérieures, aucun d'entre eux n'a eu un taux supérieur à 20 ng/ml durant toute l'évolution de sa maladie. Une étude portant sur le taux d'A.C.E au cours du néoplasme laryngé (AMIEL 1976) a d'ailleurs montré que l'A.C.E n'est qu'exceptionnellement augmenté dans ce type de tumeur.

Nous développons les trois observations :

Obs. N° 1 Mr O... Roger né le 13.04.1919.

Tabagisme : 20 cigarettes par jour.

Curage ganglionnaire jugulo-carotidien droit en 1974 avec cobalt, pour néoplasme du sinus piriforme.

En avril-mai 1977 : gros hile droit avec trouble de la ventilation, sténose de la LSD étendue à l'arbre bronchique droit.

Récidive au niveau du sinus piriforme.

Biopsie : carcinome épidermoïde spino-cellulaire peu kératinisant.

1° cure de chimiothérapie le 18.06.1977.

Juin 1977 : récidive ganglionnaire cervicale basse et juxta-mastoïdienne.

Juillet 1977 : engouement atélectasique de tout le poumon droit.

Décès le 25.07.1977. Malgré cette évolution ganglionnaire et bronchique, les taux d'A.C.E sont restés non pathologiques.

	<u>10.06.77</u>	<u>14.06.77</u>	<u>12.07.77</u>	<u>25.07.77</u>
A.C.E	0	0	0	Décès

Obs. N° 2 Mr G... Georges né le 10.02.1920.

Tabagisme : 40 cigarettes par jour.

En 1975, curage ganglionnaire avec cobaltothérapie pour un néoplasme de l'amygdale.

En octobre 1976 : toux et dyspnée - hypoventilation du poumon gauche correspondant à une sténose totale de la LS et de la LI.

La cytologie montre un néoplasme malpighien kératinisant. Il s'agit d'une localisation secondaire d'un néoplasme primitif de l'amygdale.

Cobaltothérapie en octobre et novembre 1976.

4 cures de chimiothérapie de janvier à avril 1976.

Evolution :

. 07.02.77, dyspnée avec douleurs thoraciques et lombaires.

- . 02.05.77, la moitié du thorax gauche est opacifiée - réaction pleurale.
- . Décès en août. L'A.C.E reste bas, à part un taux à 24 ng.

	<u>03.10.76</u>	<u>14.12.76</u>	<u>06.01.77</u>	<u>07.02.77</u>
A.C.E	5	5	24	14

Obs. N° 3 Elle est analogue aux deux précédentes.

Il s'agit d'un néoplasme de la sphère ORL infra-clinique avec une volumineuse adénopathie jugulo-carotidienne (carcinome malpighien différencié) et épanchement pleural droit récidivant. Cirrhose du foie (pas de métastases hépatiques à la vérification).

Décès en 14 semaines.

	<u>30.12.77</u>	<u>27.02.77</u>	<u>24.03.77</u>	<u>06.04.77</u>
A.C.E	20	13	11	Décès

Ces trois malades sont décédés et ont eu une surveillance clinique et biologique quand la maladie cancéreuse était très évoluée. Les répétitions du dosage d'A.C.E se sont montrées sans intérêt pour suivre la maladie.

2° - Les carcinomes épidermoïdes différenciés

L'intérêt d'une surveillance biologique dépend du taux d'A.C.E initial. 15 % seulement de nos malades ont un taux d'A.C.E pathologique quand la tumeur est limitée, 26 % quand elle est évoluée.

5 malades sur 19 sont décédés :

- un décès après 40 semaines d'évolution et un taux à 35 ng,
- un décès après 83 semaines d'évolution et des taux élevés à partir de la 60ème semaine,
- un décès après 44 semaines d'évolution et taux à 24 ng à la 12ème semaine.
- un décès après 20 semaines d'évolution et taux toujours inférieur à 20 ng,
- un décès après 38 semaines d'évolution et taux initial à 32 ng puis normal.

Pour les 14 malades encore en vie, la durée de surveillance s'étale

de 24 à 100 semaines ; 11 malades sur 14 ont toujours eu un taux d'A.C.E inférieur à 20 ng/ml et tous ont toujours eu un taux d'A.C.E inférieur à 40 ng/ml.

Nous résumons quelques observations :

Obs. Mr A... Claudius né le 01.10.1928.

Tabagisme : 20 cigarettes par jour.

Septembre 1976 : *syndrome médiastinal par compression cave supérieure.*
Troubles de la ventilation du LSD.

BSD recouverte d'une muqueuse irrégulière correspondant à un cancer épidermoïde différencié.

Pas de chirurgie en raison du syndrome cave. Cobaltothérapie : 5500 rads sur le médiastin, 4500 rads sur les creux sus-claviculaires.
Chimiothérapie : 12 cures de décembre 76 à octobre 77.

Evolution :

- . Mi décembre 76 : disparition du syndrome cave supérieur, amélioration radiologique.
- . Mars 77, bonne tolérance thérapeutique.
- . Jusqu'en mars 78 : pas de récurrence, pas de métastase.
- . Avril-mai 78 : récurrence trachéale, radiothérapie. Métastases vertébrales D7-D8. Scintigraphie +.
- . Août 78 : diffusion métastatique mais malade encore vivant.

A.C.E : 13.10.76 : 15 ; 14.12.76 : 12 ; 11.01.77 : 5 ; 24.02.77 : 5 ;
03.06.77 : 16 ; 01.07.77 : 11,5 ; 19.08.77 : 28 ; 13.09.77 : 25
27.10.77 : 11 ; 18.05.78 : 35.

Obs. Mr P... Elie né le 26.09.1916.

Tabagisme : 25 cigarettes par jour.

Pas de pathologie associée.

En mai 1977 : *opacité paracardiaque droite* correspondant à une sténose du LID. Histologie : carcinome épidermoïde différencié.

Le 26.05.77 : *chirurgie*, Pneumectomie droite avec curage ganglionnaire.
Pièce opératoire : ganglions de la carène et paraoesophagiens envahis.

Cobaltothérapie post-opératoire en juin 77 : 4000 rads sur le médiastin et les creux sus-claviculaires. Pas de chimiothérapie.

Evolution :

- . Mi-août 77, métastases cérébrales du rocher, avec paralysie oculo-motrice.
- . Mi-septembre 77, métastases de l'hémi-bassin gauche.
- . 1er octobre 77, décès.

	<u>10.05.77</u>	<u>02.09.77</u>	<u>29.09.77</u>
A.C.E	17	9	19

Cette tumeur ne secrète pas d'A.C.E tout au long de son évolution.

Obs. Mr P... Jean né le 14.12.1924.

L'observation est analogue à la précédente ; c'est un cancer épidermoïde différencié avec un taux pré-opératoire bas et qui reste non pathologique au cours d'une récurrence locale.

	13.09.77	04.04.78	17.04.78	15.06.78
A.C.E	18	21	18	19

↑
exérèse
chirurgicale
23.09.

↑
récidive
néoplasique

↑
réintervention :
tissu purulent avec
îlots néoplasiques.

Obs. Mr B... Emile né le 01.04.1923.

Tabagisme : 20 cigarettes par jour.

Lobectomie supérieure gauche pour un carcinome épidermoïde différencié avec envahissement ganglionnaire.

L'A.C.E est à 0 avant l'intervention,
5 ng 6 semaines après,
2,5 ng 5 mois après.

Il n'est pas légitime de contrôler l'A.C.E ultérieurement.

Obs. Mr D... Jacques né le 20.09.1918.

Tabagisme : 15 cigarettes par jour.

Opacité du LSD par sténose néoplasique due à un carcinome épidermoïde différencié.

*Décembre 77 : lobectomie avec résection-anastomose bronchique.
Envahissement ganglionnaire postérieur.
Extension péri-bronchique.*

Janvier à mars 78 : cobaltothérapie 5000 rads sur le médiastin.

	05.12.77	11.01.78	04.04.78	08.08.78
A.C.E	11	0	9	5

↑
Chirurgie

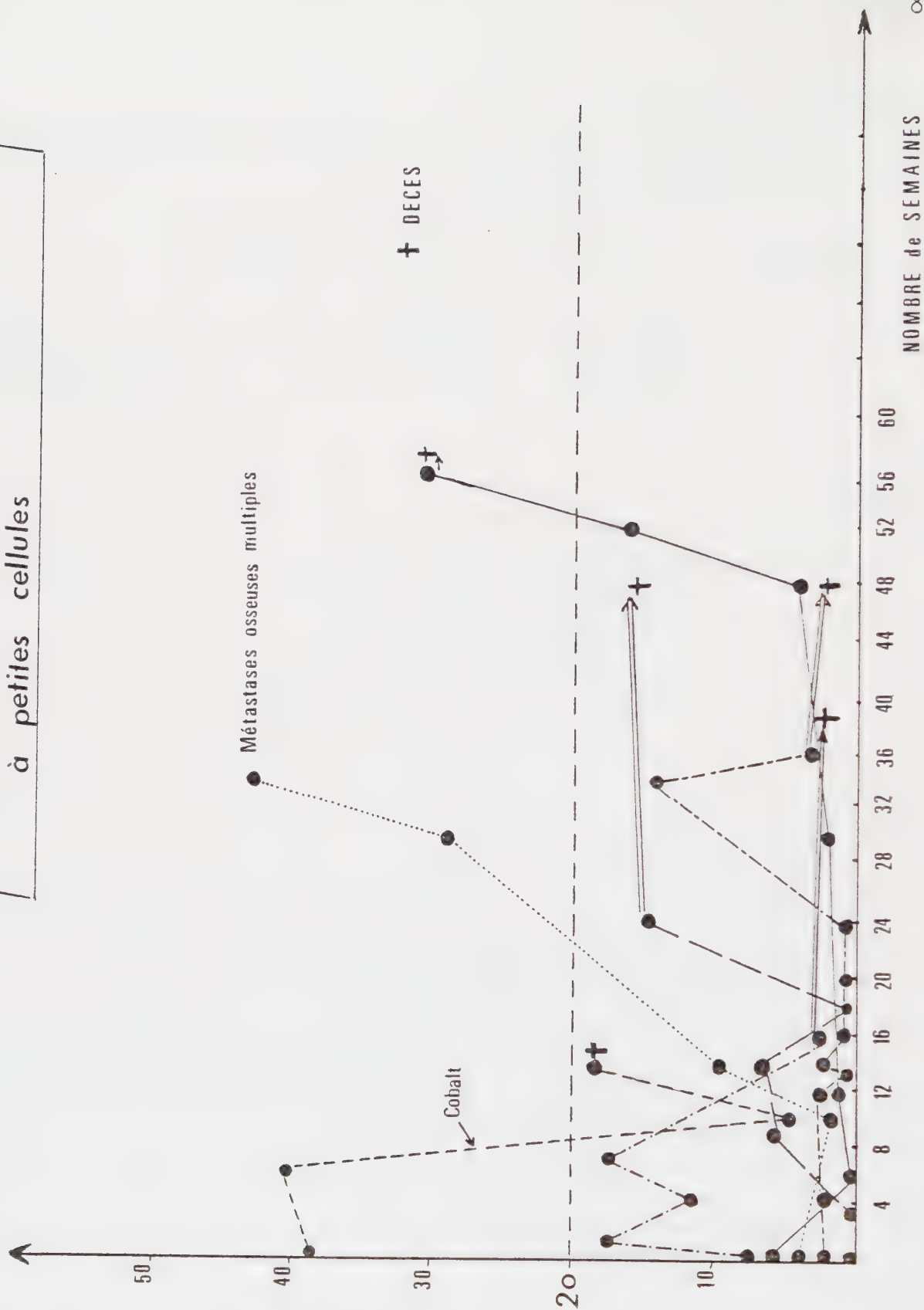
↑
Cobalt

La tumeur initiale n'étant pas sécrétante, il n'est pas utile d'effectuer d'autres dosages.

A notre sens, il est surtout utile de surveiller l'A.C.E dans les épidermoïdes différenciés quand le taux est supérieur à 20 ng avant toute thérapeutique : nous nous trouvons alors devant une tumeur épidermoïde "sécrétante" qui le restera en cas de récurrence ou de diffusion de la maladie.

Evolution des Carcinomes anaplasiques à petites cellules

TAUX D'ACE
ng/ml



3°- Les carcinomes anaplasiques à petites cellules

Malgré leur évolutivité effroyable et leur caractère très infiltratif, les carcinomes anaplasiques à petites cellules ne secrètent de l'A.C.E qu'au stade terminal métastatique.

Dans notre étude, à la phase initiale, le taux moyen était de 5,8 ng/ml.

6 malades sur 8 sont décédés.

- un décès après 58 semaines d'évolution et des taux < à 20 ng sauf en pré-mortem à 31 ng.
- un décès après 48 semaines d'évolution et des taux < à 20 ng jusqu'à 7 semaines avant la mort
- un décès après 14 semaines d'évolution et un taux initial à 39 ng (mais cirrhose associée).
- un décès après 48 semaines d'évolution et des taux toujours < 20 ng mais de taux pré-mortem connu.
- un décès après 39 semaines d'évolution et des taux toujours < 20 ng pas de taux pré-mortem.
- un décès après 33 semaines d'évolution et un taux à 22 ng.

2 de nos 8 malades sont encore en vie mais l'un présente des métastases osseuses au bout de 38 semaines d'évolution.

Nous détaillons quelques observations :

Obs. Mr L... Georges né le 01.01.1929.

Tabagisme 20 cigarettes par jour.

Névralgie faciale droite essentielle.

Existence d'une exposition professionnelle à l'amiante.

En septembre 76 : grosse masse hilare droite avec trouble de la ventilation du LID et LM correspondant à une sténose de l'arbre bronchique droit. A l'histologie il s'agit d'un carcinome indifférencié à petites cellules.

Pas de chirurgie. Cobalthothérapie préalable 4000 rads en novembre et décembre 1976.

Chimiothérapie : 10 cures à partir du 3 janvier 1977 : Adriamycine 80 mg Oncovon 2,5 - VEHEM 26 - ENDOXAN 500 mg x 2 - 5 FU.

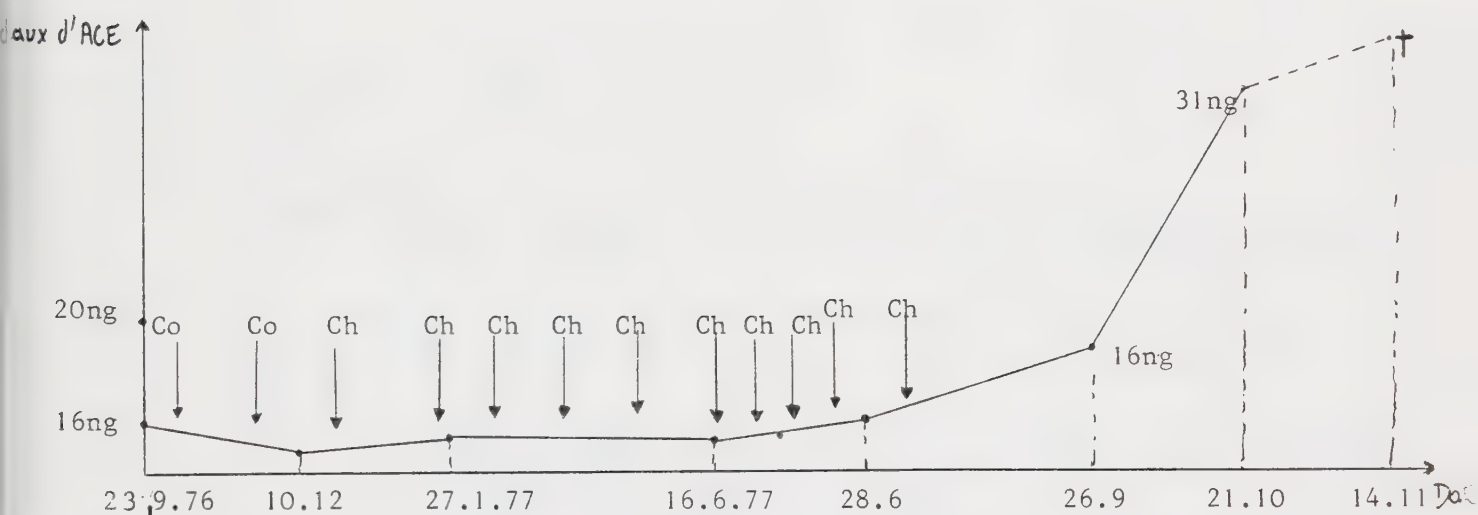
- . 1° cure 03-04.01.77.
- . 2° cure 27-28.01.77.
- . 3° cure 17-18.02.77.
- . 4° cure 10-11.03.77.
- . 5° cure 05-06.04.77.

- . 6° cure 27-28.04.77.
- . 7° cure 25-26.05.77.
- . 8° cure 14-15.06.77.
- . 9° cure 06-07.07.77.
- . 10° cure 04-05.09.77.

BCG Thérapie : 6 scarifications.

Evolution :

- . 12.12.76, rétention purulente régressive.
- . mars 1977 : amélioration radiologique.
- . août 1977 : récurrence avec sténose intermédiaire du tronc intermédiaire.
- . septembre 1977 : hémithorax droit muet. Douleur thoracique. Arrêt de la chimiothérapie.
- . 14.11.77, décès après 58 semaines de surveillance.



Obs. Mr M... René le 19.12.1929.

Tabagisme : 20 cigarettes par jour depuis l'âge de 20 ans.

Lupus érythémateux de la peau. Pas d'éthylisme.

Novembre 1977 : hémoptysies à répétition avec pneumopathie de la base gauche. Gros hile gauche. Réaction pleurale.

Bronchoscopie : BSG irrégulière à 4 cm de la carène ; sténose très infiltrative du LID.

Brossage et biopsie : carcinome anaplasique à petites cellules.

5 cures de chimiothérapie entrecoupées d'une cobaltothérapie : Adriamycine 100 mg - VM 26 120 mg - Endoxan 600 mg x 2 - Prednisone 80 mg x 2.

.1° cure 04.12.77.

.2° cure 21.12.77.

.3° cure 13.01.78

.4° cure 17.03.78

.5° cure 14.04.78.

Cobaltothérapie : 3000 rads en février 78 sur la région médiastinale et sus claviculaire.

Evolution :

- . 13.01.78, début d'amélioration, épanchement pleural persistant.
- . 16.03.78, radio pulmonaire satisfaisante.
- . 10.05.78, amélioration endoscopique : brossage négatif.
- . 06.06.78, ictère par rétention : GT 2165. Métastases hépatiques à la laparoscopie.
- . 13.08.78, décès.

	<u>13.11.77</u>	<u>29.11.77</u>	<u>21.12.77</u>	<u>13.01.78</u>	<u>15.03.78</u>
A.C.E	8	18	12	18	5

Nous n'avons pas dans cette observation de taux pré-mortem.

Obs. N° 3 Mr M... François né le 20.08.1909.

Tabagisme : 20 cigarettes par jour.

Pas de pathologie associée.

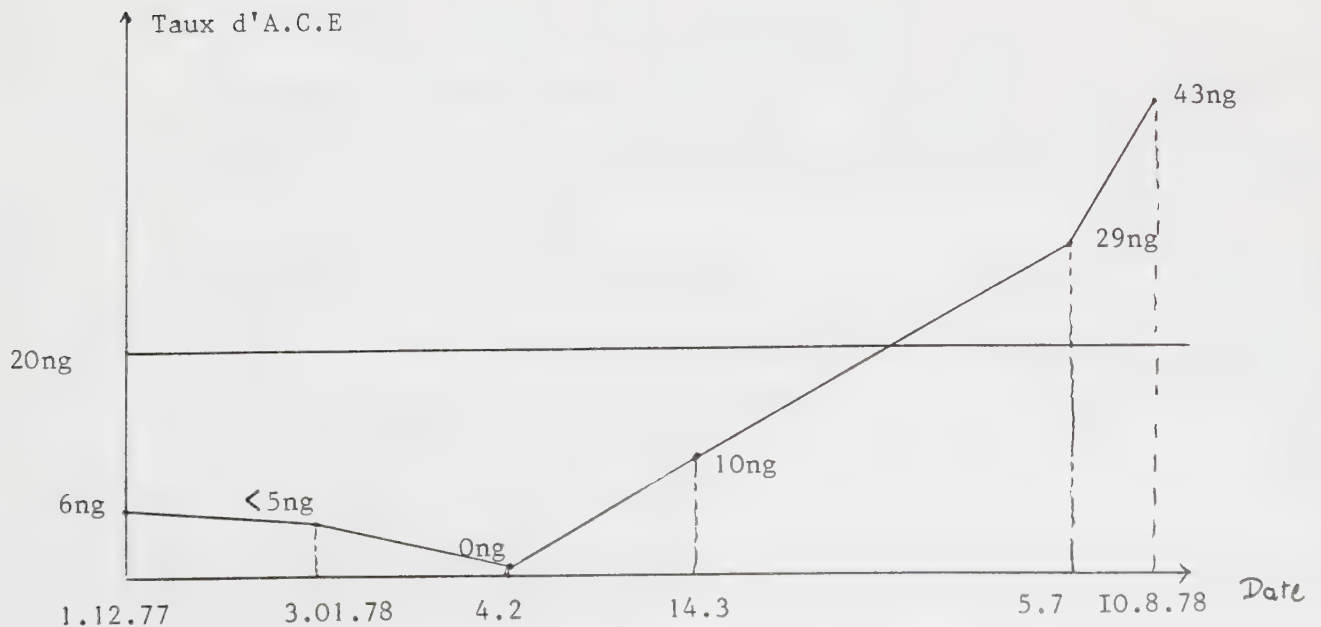
Novembre 1977 : grosse masse du hile droit avec sténose du tronc intermédiaire. Brossage et biopsie : carcinome indifférencié à petites cellules.

Chimiothérapie : 10 cures du 17.10.77 au 08.08.78 avec cobaltothérapie complémentaire.

Evolution :

- . 03.01.78, amélioration radiologique médiocre. Cobaltothérapie complémentaire.
- . 16.03.78, état général assez bon.
- . 14.04.78, fibroscopie de contrôle : amélioration des lésions.
- . 11.07.78, métastases probables du bassin.

On constate une ascension du taux d'A.C.E lors de l'apparition de métastases osseuses.



Ainsi, la majorité des cancers anaplasiques à petites cellules ont un taux d'A.C.E qui s'élève au moment où le processus néoplasique échappe à la chimiothérapie et où il apparait cliniquement des métastases (osseuses et hépatiques surtout).

Avant cette phase de la maladie, un dosage répété d'A.C.E a peu d'intérêt dans ce type de cancer.

4°- Les carcinomes épidermoïdes peu différenciés

Les 5 malades étudiés sont morts. Ils avaient tous un taux initial d'A.C.E supérieur à 40 ng. 3 avaient un taux supérieur à 100 mg ; or on connaît le pronostic très péjoratif de ce taux.

Si nous détaillons, nous avons :

- un décès après 19 semaines d'évolution et taux initial à 58 ng,
- un décès après 43 semaines d'évolution et taux initial à 80 ng,
- un décès après 13 semaines d'évolution et taux initial à 484 ng,
- un décès après 12 semaines d'évolution et taux initial à 134 ng,
- un décès après 11 semaines d'évolution et taux initial à 237 ng.

Aucun de ces malades n'avaient subi d'exérèse chirurgicale car tous étaient porteurs de tumeurs invasives avec atteinte ganglionnaire et parfois métastases.

5°- Les carcinomes indifférenciés à grandes cellules

3 malades sur 6 sont morts. Deux d'entre eux avaient un taux d'A.C.E élevé lors du premier dosage (259 ng et 56 ng). Le troisième a eu un taux bas à plusieurs reprises et une montée rapide (190 ng) deux semaines avant sa mort.

Deux malades sur les trois vivants ont toujours eu des taux inférieurs à 20 ng.

Nous détaillons la troisième observation :

Obs. Mme B... Vilma née le 18.12.1918.

Pas de tabagisme ni de pathologie associée.

Octobre 1977 : opacité homogène du LSD par sténose néoplasique de la lo-

baire supérieure.

Brossage et biopsie : carcinome indifférencié à cellules de grande taille.

Décembre 1977 : pneumectomie totale.

Le taux pré-opératoire est à 28 ng/ml.

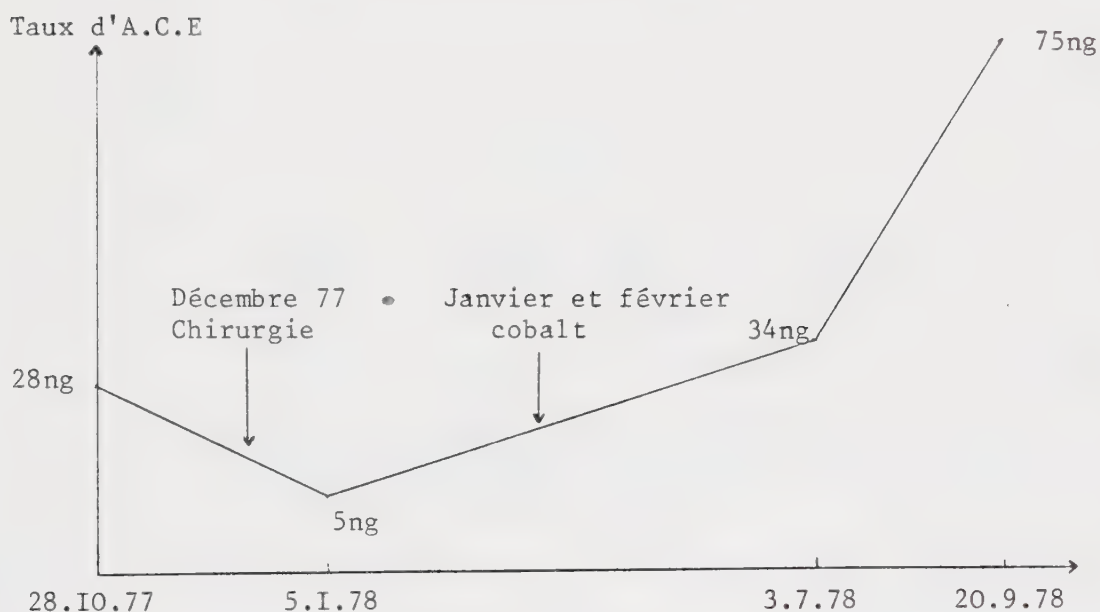
La pièce d'exérèse montre une très grosse masse de 8 cm de diamètre envahissant la crosse de l'azygos ; les ganglions ne sont pas envahis ni la recoupe bronchique.

Janvier et Février 1978 : cobaltothérapie complémentaire : 4500 rads sur le médiastin.

Le taux est alors tombé à 5 ng/ml.

Evolution :

- . Mai 1978, petite image ronde rétroclaviculaire gauche.
- . Juillet 1978, métastases osseuses avec lyse du corps de L1
Le taux remonte à 34 ng/ml.
- . Septembre 1978, métastases costales et pulmonaires.
le taux se trouve à 75 ng/ml.



6° - Les adéno-carcinomes

Nous n'avons que quatre observations. Deux malades sont morts :

- un décès après 25 semaines d'évolution et taux initial à 29 ng avec ascension progressive,
- un décès après 28 semaines d'évolution et taux initial 20 ng mais à 33 ng 6 semaines avant la mort.

Les deux autres malades ont fait l'objet d'une exérèse chirurgicale et sont toujours vivants après 78 et 51 semaines d'évolution.

Pour l'un des deux, le taux initial était à 104 ng avant la chirurgie, s'est normalisé après celle-ci, a été retrouvé à 76 ng au moment de l'apparition d'une image de réticulation pulmonaire diffuse.

Pour le second le taux d'A.C.E a toujours été inférieur à 20 ng.

7° - Un cancer périphérique (pas d'histologie connue)

Le décès est survenu après 49 semaines d'évolution. Le taux initial est à 17 ng/ml mais à 30 ng à la 12ème semaine.

Nous résumons cette observation :

Obs. Mr H... Charles né le 06.08.1923.

Tabagisme : 20 cigarettes par jour. Insuffisant respiratoire.

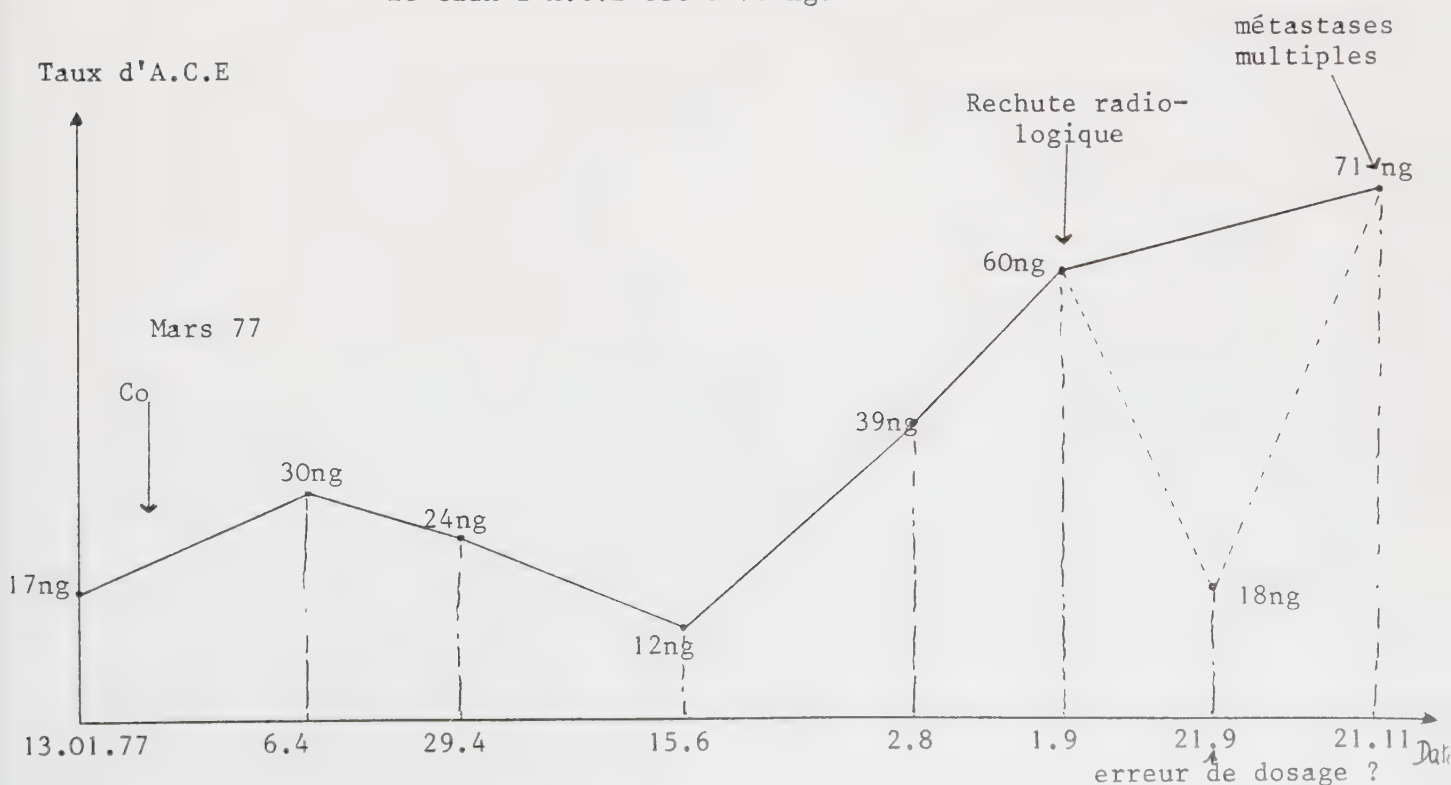
Décembre 76 : image ronde du LSD. Bilan négatif. Traitement anti-bactérien d'épreuve.

2° bilan : pas de preuve de malignité mais augmentation de l'image ronde.

Pas de chirurgie à cause de l'insuffisance respiratoire. Cobaltothérapie en mars 77. Chimiothérapie réduire.

Evolution :

- . 06.04.77 : le taux d'A.C.E est à 30 ng. L'image se rétracte.
- . 15.06.77 : pas d'évolution radiologique.
- . 01.09.77 : rechute radiologique avec densification. Le taux est à 60 ng.
- . 13.09.77 : accroissement rapide malgré la chimiothérapie. Arrêt de celle-ci.
- . 21.11.77 : généralisation néoplasique avec sciatalgie. Métastases sous-cutanées. Dysphagie. Adénopathie cervicale. Le taux d'A.C.E est à 71 ng.



CHAPITRE VII

DISCUSSION

Deux problèmes sont à considérer :

- valeur diagnostique et pronostique du taux d'A.C.E lors du premier examen,
- valeur des dosages répétés pour suivre l'évolution anatomo-clinique d'un cancer.

1°- L'A.C.E AIDE-T-IL AU DIAGNOSTIC DE CANCER ?

a) Dosage dans le sang

Dans les premières conclusions de leur recherche, GOLD et FREEDMAN ont montré que l'A.C.E sérique était élevé chez les malades porteurs de tumeurs malignes dérivées de l'endoderme. Secondairement, il fut trouvé augmenté dans les tumeurs développées à partir du mésoderme et de l'ectoderme. Mais une augmentation du taux sérique d'A.C.E n'est pas synonyme de cancer. Il s'élève dans une certaine proportion chez les alcooliques surtout en cas de cirrhose éthylique, dans les maladies inflammatoires du tube digestif, dans certaines affections pulmonaires bénignes et chez les gros fumeurs. L'intérêt diagnostique paraît donc faible. Le dosage d'A.C.E serait un mauvais test de dépistage.

Dans notre étude, 44 % des cancers pulmonaires ont un taux supérieur à 20 ng au moment du diagnostic. Ce pourcentage de taux considéré comme pathologique est bas par rapport à celui d'autres auteurs :

- VINCENT : 68 %
- CONCANNON : 50 %
- LAURENCE : 66 %
- MACH : 66 %
- GROPP : 52 %.

La différence de nos résultats avec ceux des autres équipes tient au fait que pour limiter les cas de "faux positifs" nous avons adopté un taux pathologique minimal relativement élevé (par exemple 12,5 ng est la limite pour LAURENCE qui emploie la même méthode que la notre).

Insistons surtout sur le fait que, dans notre série, 33 % de cancers avaient un taux supérieur à 40 ng (22 % dans la série de POIRIER). Nous avons vu qu'il est exceptionnel d'observer une pathologie bénigne donnant un taux dé-

passant 40 ng. Malheureusement, un bon nombre de ces malades à taux d'A.C.E élevé dès le premier examen sont des sujets qui présentent déjà à ce moment un cancer très évolué *cliniquement évident* et de pronostic rapidement fatal. Cela confirme la valeur médiocre de ce dosage comme test de diagnostic précoce.

b) Dosage dans le liquide pleural

Un taux supérieur à 20 ng dans le liquide pleural est en faveur d'une greffe néoplasique au niveau de la plèvre. Nous n'avons qu'une observation de pleurésie inflammatoire avec un taux à 36 ng (3 cas sur 9 dans la série de pleurésies bénignes de STANFORD), 1 cas sur 6 supérieur à 10 ng dans la série de NYSTRO avec la méthode de dosage d'A.C.E de HANSEN. NYSTRO étudie le rapport taux d'A.C.E pleural pathologique/ taux d'A.C.E sérique pathologique. Un rapport supérieur à 2 est pour eux pathognomonique d'une prolifération pleurale. L'intérêt de ce rapport n'est pas reconnu par tous (STANFORD 1978). Toutes les pleurésies malignes prouvées histologiquement ne s'accompagnent pas d'une élévation d'A.C.E dans le liquide pleural ; les résultats varient beaucoup avec les différents types histologiques. Ainsi,

- 1 mésothéliome sur 3 de nos observations a un taux pathologique dans la plèvre (3/13 pour STANFORD).
- 7 sur 10 de nos pleurésies métastatiques (7/10 pour STANFORD) ont un taux d'A.C.E pleural pathologique, très supérieur au taux sérique.

En définitive l'A.C.E pleural ne reflète qu'irrégulièrement la malignité. Pour les mésothéliomes son dosage paraît d'un intérêt très limité. Pour les pleurésies malignes secondaires, il peut aider au diagnostic, quand son taux est très élevé, mais un taux d'A.C.E non pathologique ne permet pas d'éliminer le diagnostic.

2°- UN TAUX D'A.C.E ELEVE A-T-IL UN INTERET PRONOSTIQUE ?

Notre étude fait apparaître quatre notions intéressantes :

- 1) 70 % des malades porteurs d'un cancer limité avaient un taux inférieur à 20 ng.
- 2) 10 % des malades qui ont pu bénéficier d'une exérèse chirurgicale avaient un taux supérieur à 40 ng (3 malades sur 30).
- 3) A l'opposé, 56 % des cancers étendus ont un taux > 20 ng.

- 4) Enfin, parmi les taux d'A.C.E > 100 ng tous sauf 1 correspondaient à des cancers importants avec envahissement loco-régional ou métastatique ; 83 % de ces malades sont décédés dans les 6 premiers mois, alors que 20 % seulement des malades ayant un taux < 40 ng sont décédés durant cette même période. (Dans la série de MORIN lorsque le taux est inférieur à 25 ng/ml, 87 % des malades sont survivants à 2 mois).

On constate donc que la médiane de survie est très différente chez les malades ayant un taux supérieur à 100 ng et chez ceux qui ont un taux inférieur à 40 ng. Dans notre série, les survies prolongées sont toutes observées chez les malades qui ont un taux initial inférieur à 40 ng (61 % de survie à 9 mois).

Avec MORIN, nous pensons que le taux initial d'A.C.E apparaît comme un élément fondamental du pronostic à court terme, un taux très élevé étant synonyme de cancer inopérable et permettant exceptionnellement une espérance de vie supérieure à 6 mois. Nous ne partageons pas l'opinion de CONCANNON qui ne trouve aucune différence entre la durée de survie des malades qui ont un taux d'A.C.E élevé et ceux qui ont un taux bas, et qui pense qu'un taux très élevé n'est pas synonyme d'inopérabilité.

3°- EXISTE-T-IL UNE CORRELATION TRES STRICTE ENTRE LE VOLUME DE LA TUMEUR ET LE TAUX D'A.C.E ? (KREBS 1977).

On observe une grande dispersion des résultats. Si on analyse en différenciant les types histologiques, il faut retenir 15 % de taux pathologiques pour les carcinomes épidermoïdes différenciés et 0 % pour les cancers à petites cellules qui semblent être au début de la maladie. Ces pourcentages restent encore peu élevés pour les carcinomes épidermoïdes différenciés évolués, avec 26 % seulement, de taux supérieurs à 20 ng.

Le rendement du dosage de l'A.C.E paraît meilleur pour les carcinomes épidermoïdes peu différenciés et les adénocarcinomes, les indifférenciés à grandes cellules ayant une position intermédiaire. Dans ces types histologiques il existerait une relation assez nette entre l'envahissement lymphatique ou l'étendue des métastases et le taux d'A.C.E sérique (KREBS : T1-T2, NO, MO : 21% T2-T3, N+, MO : 61 % - T4 ou N+, M+ ; 95 %).

4° - LES EFFETS DES DIFFERENTES THERAPEUTIQUES SONT-ILS REGULIERS SUR LE TAUX SERIQUE D'A.C.E ?

Nous pensons que *tout cancer du poumon opérable doit faire l'objet d'une mesure de l'A.C.E sérique avant et après l'intervention*. La chute du taux quand celui-ci est élevé en pré-opératoire est un bon indicateur de l'efficacité de l'exérèse. Cette notion a été déjà bien mise en évidence pour des cancers d'autres localisations : adénocarcinomes recto-coliques (MACH - DAHR - ZAMCHECK), tumeurs du sein (HENRY - LAURENCE).

Dans notre série de chirurgie d'exérèse pulmonaire sans tenir compte du type histologique, le taux moyen avant et après l'intervention passe de 21,70 ng à 9,15 ng (taux moyen réduit de moitié 30 jours après puis des 2/3 60 jours après l'intervention pour VINCENT).

Comme GAUTIER, nous pensons qu'il existe une bonne corrélation entre l'efficacité du geste thérapeutique, l'état clinique et le taux d'A.C.E dosé 1 mois après l'intervention. Soulignons en particulier que tous nos patients opérés qui sont encore en vie après 1 an d'évolution, avaient un taux post-opératoire non pathologique. *Ceux qui avaient un taux élevé ont rechuté ou récidivé*. Cette notion nous semble très intéressante (GROPP et VINCENT 1977). Il faut savoir cependant que le dosage d'A.C.E ne doit pas être effectué trop rapidement après l'intervention car l'A.C.E produit par la tumeur peut rester en circulation 2 à 3 semaines après la résection tumorale (cf supra). Dans certains cas il faut attendre 4 à 6 semaines pour atteindre la valeur d'A.C.E la plus basse. Rappelons d'autre part que 70 % de nos malades ont un taux normal avant l'intervention (85 % pour GAUTIER et COLL). Et les variations observées alors sont minimales et restent souvent peu significatives.

Pour la cobaltothérapie, l'effet varie beaucoup selon le type histologique et la masse tumorale. Certaines tumeurs étant peu radio-sensibles, on peut constater l'indifférence du taux d'A.C.E qui s'élève parfois sous cobaltothérapie. GROPP, qui étudia 40 patients avant et après radiothérapie, pense que le taux d'A.C.E aide à apprécier, dans les cas à taux initiaux élevés, l'efficacité du traitement. Dans notre travail, le taux moyen est équivalent avant et après la cobaltothérapie (différence non significative) et il existe là aussi, une grande dispersion dans les résultats.

Pour la chimiothérapie, l'intérêt est assez réduit. Notons simplement que nous n'avons pas d'observation où la chimiothérapie isolée normalise un taux d'A.C.E pathologique. Et indiquons que, dans quelques cas de chimiothérapie faite à un malade ayant initialement un taux d'A.C.E bas, l'ascension de ce taux au cours du traitement a toujours correspondu à une aggravation clinique.

5°- L'INTERET DE LA SURVEILLANCE AU LONG COURS DEPEND-T-IL DU TYPE HISTOLOGIQUE EN CAUSE ET DU TAUX INITIAL ?

Si le taux d'A.C.E est bas au début de la maladie, il le sera après la chirurgie ou la cobaltothérapie de première intention. En effet, une tumeur peu ou pas "secrétante" dont le volume est réduit par la thérapeutique, ne donnera pas de taux d'A.C.E pathologique. Par contre, un taux initial élevé, nécessite un contrôle régulier pour suivre les étapes de la maladie.

GAUTIER avait noté des taux d'A.C.E beaucoup plus élevés dans les cancers épidermoïdes que dans les carcinomes anaplasiques à petites cellules. Il mettait en cause le degré de différenciation cellulaire. Dans notre expérience, le taux d'A.C.E dans les carcinomes à petites cellules est élevé quand le cancer est très évolué cliniquement (stade au delà de tout traitement actif possible). La surveillance au long cours du taux d'A.C.E dans ce type histologique apporte peu.

Dans les épidermoïdes différenciés, un bon nombre n'aura jamais de taux élevé malgré l'augmentation de la tumeur, la récurrence ou l'apparition de métastases. Il n'y a en effet que 26 % des cancers épidermoïdes différenciés évolués dont le taux d'A.C.E dépasse 20 ng/ml. Nous proposons donc de distinguer les tumeurs "secrétantes" d'emblée (15 % des cas des cancers limités) pour lesquelles il semble intéressant de pratiquer des dosages itératifs, des tumeurs non secrétantes au début de l'évolution (85 %). Dans les tumeurs non secrétantes, d'emblée la surveillance biologique pourra être beaucoup plus espacée puisque l'élévation tardive du taux d'A.C.E reste rare dans ce type de cancer (de 15 à 26 % = 11 %).

Dans les adénocarcinomes primitifs ou secondaires et les carcinomes épidermoïdes peu différenciés, l'A.C.E est beaucoup plus souvent pathologique (plus de 70 % en fin d'évolution). Et ses variations reflètent dans un

plus grand nombre de cas l'évolution du cancer. La corrélation est particulièrement bonne dans les cas où le taux initial d'A.C.E était déjà élevé.

Accessoirement, certains auteurs ont observé une chute paradoxale du taux en phase terminale, en dehors de toute thérapeutique (HUYS : 3 observations - MORIN : 1 observation - dans notre série : 2 observations).

ooo

CHAPITRE VIII

C O N C L U S I O N

L'A.C.E décrit par GOLD et FRIEDMAN en 1965 dans l'adénocarcinome du tube digestif a été trouvé dans le sérum et le liquide extra-cellulaire dans d'autres cancers et dans certaines maladies inflammatoires non néoplasiques. Il existe de faibles quantités d'A.C.E dans les organes normaux comme l'intestin, le foie et le poumon. Le dosage de l'A.C.E peut apporter des informations utiles au médecin quand il est considéré de manière critique comme un paramètre parmi toutes les données cliniques et para-cliniques.

Notre travail rapporte la confrontation entre le taux d'A.C.E sérique et pleural et les autres moyens cliniques de diagnostic, de pronostic et de surveillance de 145 cancers broncho-pulmonaires et 14 pleurésies malignes.

Ainsi :

- Il apparait que *dans un nombre limité de cas*, le dosage de l'A.C.E aide au diagnostic d'un cancer qui évolue à bas bruit, quand les autres critères ne sont pas formels (comme les images rondes périphériques, les pleurésies malignes métastatiques). Mais il faut savoir qu'un taux normal ne permet pas d'éliminer un cancer. A ce titre, il ne peut servir au dépistage systématique du cancer.

- Quand le diagnostic de cancer pleuropulmonaire ne fait pas de doute, *le dosage précoce d'A.C.E a un réel intérêt pronostique* : plus les malades ont un taux élevé, plus ils ont une médiane de survie abaissée (un taux supérieur à 100 ng étant synonyme de cancer étendu, non chirurgical avec bien souvent des métastases et une survie généralement inférieure à 6 mois).

- Il apparait en troisième lieu que *l'intérêt d'un dosage itératif est très variable selon l'histologie*. Ainsi, au début de la maladie, les carcino-
mes anaplasiques ont un taux d'A.C.E généralement non pathologique (0 % dans notre série) ; les épidermoïdes différenciés ont un taux qui ne dépasse 20 ng que dans 15 % des cas (26 % quand le cancer est étendu) ; pour les indifférenciés à grandes cellules, le pourcentage de taux pathologiques est 33 %. Par contre plus de la moitié des adénocarcinomes primitifs ou secondaires et des épidermoïdes peu différenciés ont un taux pathologique dès le premier dosage.

A part sont les mésothéliomes pleuraux dans lesquels il existe une grande dispersion des taux d'A.C.E pleuraux et sériques. Dans les mésothéliomes les taux d'A.C.E du liquide sont très irrégulièrement élevés (1/3 dans notre série, 3/13 dans la série de STANFORD), Ainsi, ce dosage n'apporte rien au diagnostic et à la surveillance, comme beaucoup d'autres dosages biochimiques et enzymatiques. Par contre, dans les pleurésies métastatiques, le taux d'A.C.E reflète beaucoup plus fidèlement la greffe pleurale du tissu néoplasique. Les taux dans ce liquide peuvent même largement dépasser celui du sérum. A ce titre, le dosage simultané de l'A.C.E sérique et pleural a son intérêt.

- Dans la surveillance de la thérapeutique et de l'évolution des cancers le dosage donne une information non négligeable. Ainsi, tout malade devant avoir une exérèse chirurgicale devrait bénéficier d'un dosage pré et post-opératoire, une chirurgie carcinologiquement valable assurant la normalisation d'un taux pathologique en pré-opératoire. L'effet de la cabaltothérapie dépend de la radio-sensibilité de la tumeur. La chimiothérapie influe très peu sur le taux d'A.C.E.

... L'intérêt d'effectuer des dosages itératifs pour connaître l'évolution d'un cancer dépend du taux initial d'A.C.E et du type histologique de la tumeur.

... Un taux non pathologique au début de la maladie risque de le rester jusqu'à la phase de diffusion métastatique.

... Un taux d'emblée élevé qui a été normalisé par le traitement est intéressant à suivre pour détecter une récurrence, une rechute qui se traduisent par une réascension du taux.

Par ailleurs comme nous l'avons vu, pour les épidermoïdes différenciés et les carcinomes anaplasiques à petites cellules où il y a très peu de taux pathologiques, il faut savoir espacer les dosages et se tourner vers d'autres moyens de surveillance.

Cette étude nous permet de constater que le dosage d'A.C.E a un intérêt très variable. Dans l'avenir les marqueurs biologiques des cancers occuperont une place prépondérante. Actuellement l'A.C.E est le plus fiable des marqueurs mais il reste non spécifique de l'organe qui est le siège de la tumeur. Le mécanisme intime et la signification précise de l'excès de production d'A.C.E par les tissus néoplasiques demeurent inconnus. Mais nous pouvons prévoir de grand progrès dans un avenir proche. Les méthodes de dosage immuno-enzymatique devraient rapidement vulgariser la mesure de l'A.C.E sérique. Et surtout on peut espérer que des marqueurs plus spécifiques seront peu à peu individualisés.

Le Directeur de l'U.E.R. LYON SUD

Monsieur le Professeur J. NORMAND

Le Président de la Thèse

Professeur R. TOURAINE

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

LYON, 1e 10 JANVIER 1979

Le Président de l'Université Claude Bernard

Professeur D. GERMAIN

CHAPITRE IX

B I B L I O G R A P H I E

- ALEXANDER (J.C), SILVERMAN (N.A), CHRETIEN (P.B).
Effect of age and cigarette smoking on carcinoembryonic antigen levels.
J.A.MA., 1976, 235, 1975-1979.
- ARDIET (C), GONTHIER (R), PASQUER (P), LAHNECHE (B).
Comparaison des taux sériques de la β_2 microglobuline et de l'antigène carcinoembryonnaire dans la surveillance du cancer bronchopulmonaire.
Path. Biol., 1978, 26, 355-357.
- ARDIET (C), CLAVEL (M), FONTANIERE, FAUCON, BRUNAT-MENTIGNY, MAYER, LAHNECHE.
Contribution of C.E.A determination in CSF to the diagnostic and follow-up of cerebral tumors. Clinical application of carcinoembryonic antigen assay : proceedings of a symposium Nice.
Excerpta Medica Editeur, 1977, 434-440.
- AUBANEL (J.M), MILANO (J), SCHNEIDER (M), BLAIVE (B), NAMER (M), BONET (C), KREBS (B.P), Mc DONALD (E.M), LALANE (C.M).
Chemical application of C.E.A determination in bronchial secretions. Comparison with plasma levels. Clinical application of C.E.A assay. Proceedings of a symposium NICE.
Excerpta Medica Editeur, 1977, 229-232.
- BELL (C.E), SEETHARAM (S), Mc DANIEL (R.C).
Endodermally derived and neural crest-derival differentiation antigens expressed by a human lung tumor.
J. Immunology, 1976, 116, 1236-1243.
- BIENTZ (M), MAILLARD (J.M), CHRETIEN (J).
Répartition étiologique des pleurésies.
R.P., 1978, 28, 2051-2057.
- BISSET (J.P), POIRIER (R), ROUX (F), SAUVAN (R), KLEIS BAUER (J.P).
 β_2 microglobuline et antigène carcinoembryonnaire dans les cancers bronchiques primitifs.
Colloque européen sur la β_2 microglobuline en pathologie. LYON, Novembre 1977.
- BLAIR (O.M), GOLDENBERG (D.M).
A correlative study of bronchial cytology, bronchial washing C.E.A and plasma C.E.A in diagnosis of bronchogenic cancer.
Acta Cytologica, 1974, 18, 510-514.
- BOOTH (T.M), KING (J.P.G), LEONARD (J.C), DYKES (P.H).
The significance of elevation of serum C.E.A levels in inflammatory disease of the intestine.
Scand J., Gastroenterology, 1974, 31, 111-117.
- BOUTIN (C).
Pleurésies tumorales.
Revue Prat., 1978, 28, 2117-2127.
- BROQUIE (G).
Classification et étude anatomo-pathologique des cancers bronchopulmonaires primitifs
La revue de médecine, 1972, 30, 95-97.

- BURTIN (P).
Les antigènes des cancers humains.
Ann. Biol. Clin., 1972, 30, 95-97
- CHATAL (J.F), DEDIEU (P.R), LEMEVEL (B.P), HELARY (J), GUICHARD (D), SALARD (J.L).
Intérêt et limites du dosage des C.E.A dans les cancers de l'oesophage et de l'estomac.
Bulletin du cancer, 1976, 63, 531-540.
- CHU (T.M), REYNOSO (G).
Evaluation of a new radioimmunoassay method for carcinoembryonic antigen in plasma with use of Zirconyl Phosphate gel.
Clin. Chem., 1972, 18, 918-922.
- CONCANNON (J.P), DALBOW (M.H), LIEBLER (G.A), BLAKE (K.E), WEIL (C.S), COOPER (J.W).
The carcinoembryonic antigen assay in bronchogenic carcinoma.
Cancer, 1974, 34, 184-192.
- CONCANNON (J), DALBOW (M), BLAKE (K), HODGSON (S), HEADINGS (J), MARKOPOULOS (E).
The clinical significance of the C.E.A assay in patients with bronchogenic carcinoma.
Clinical application of C.E.A assay. Proceeding of a symposium NICE, octobre 1977.
Excerpta Medica Editeur, 1977, 181-184.
- COOMBES (R.C), POWLES (T.J), GAZET (J.C), FORD (H.T), SLOANE (J.P), LAURENCE (D.J), NEVILLE (A.M).
Biochemical markers in human breast cancer.
Lancet, 1977, 1, 132-134.
- COOPER (E.H), EAVES (G), TURNER (R), NEVILLE (A.M), MILFORD WARD (A).
Experience of multiparametric tests in the monitoring of large bowel cancer.
Bulletin du cancer, 1976, 63, 541-550.
- CORTES (E.P), CHAWLA (S), REDDY (P).
Carcinoembryonic antigens in extra cellular fluid : Benign or malignant.
Proc. Ann. Assoc. Can. Resp. 1974, 15, 101.
- DAVER (A), WAFFLART (J), BEN BOUALI (A), MINIER (J.F), LARRA (F).
 β_2 microglobuline et A.C.E dans la pathologie cancéreuse.
Laboratoire de radioimmunologie, centre anticancéreux Paul Papin, ANGERS.
- DELWICHE (R), ZAMCHECK (N), MARCON (N).
Carcinoembryonic antigens in pancreatitis.
Cancer, 1973, 31, 328-330.
- DHAR (P), MOORE (T), ZAMCHECK (N), KUPCHIK (H.Z).
C.E.A in colonic cancer : use in preoperative and postoperative diagnosis and prognosis.
J.A.M.A., 1972, 221, 31-35.
- FORD (C.H.J), NEWMAN (C.E), LAKIN (J).
Role of carcinoembryonic antigen in bronchial carcinoma.
Thorax, 1977, 32, 582-588.

- FRANCHIMONT (P), ZANGERLE (P.F), NOGAREDE (J).
Simultaneous assay of cancer associated antigens in various neoplastic disorders.
Cancer, 1976, 38, 2287-2295.
- FROST (R.A), COATES (A.S).
Plasma carcinoembryonic antigen in an Australian hospital population.
Med. J. Aust., 1976, 1, 950-953.
- GAILANI (S), MING CHU (T), NUSSBAUM (A), OSTRANDER (M), CHRISTOFT (N).
Human chorionic gonadotrophins (HCG) in non trophoblastic neoplasm.
Assessment of abnormalities of HCG and CEA in bronchogenic and digestive neoplasms.
Cancer, 1976, 38, 1684-1686.
- GALY (P), BRUNE (J), DORSIT (G), DELAGRANGE (B), BERNHEIM (J), LACROZE (M).
Etude statistique de 710 épanchements pleuraux observés dans un service de pneumologie.
Lyon Med., 1971, 226-279.
- GAUTIER (H), BOTTO (H.G), POULLIARD (P), MAGDELENAT (H), HUGENIN (P), PARROT (R).
Comparative study between CEA serum levels and leukocyte migration inhibition levels in bronchial cancer.
Bull. Cancer, 1976, 63, 633-638.
- GAUTIER (H), HUGUENIN (P), LEDEDENTE (A), MORIN (P), PARROT (R).
Study of CEA determination in untreated bronchial cancer. Relation between serum levels and spread.
Bull. Cancer, 1976, 63, 699-704.
- GAUTIER (H), BARON (P), HUGUENIN (P), MORIN (P), BARON (A), PARROT (R).
Pronostic value of CEA in patients with squamous cell carcinoma of the lung.
Clinical application of the CEA assay. Proceedings of symposium Nice, octobre 1977, Excerpta Medica Editeur, 1977, 219-223.
- GOLD (P), FREEDMAN (S.O).
Demonstration of tumor-specific antigens in human colonic carcinomata by immunological tolerance and absorption techniques.
J. Exp. Med., 1967, 121, 439-459.
- GOLD (P), SHUSTER (J), FREEDMAN (S.O).
Historical perspectives, pitfalls and projections.
Cancer, 1978, 42, 1399-1405.
- GOLD (P), FREEDMAN (S.O).
Specific carcinoembryonic antigens in the human digestive system.
J. Exp. Med., 1965, 122, 477-479.
- GOLDENBERG (D.M), SHARKEY (R.M), PRIMUS (F.J).
Carcinoembryonic antigen in histopathology : immunoperoxydase staining of conventional tissues sections.
J. Natl ; Cancer Inst., 1976, 57, 11-12.

- GRIGOR (K.M), DETRE (S.I), LAURENCE D.J.R), STEVENS (V), NEVILLE (H).
Comparaison of plasma CEA and α Foetoprotein in various tumors.
The Cancer, August 30, 1975, 412.
- GROPP (C), LEHMANN (F.J), HAVEMANN (K).
Carcinoembryonic antigen and Ferritin in patients with bronchial carcinoma.
Clinical application of CEA assay. Proceedings of symposium NICE, octobre 1977. Excepta Médica Editeur, 1977, 204-206.
- GROPP (C), LEHMANN (F.G), HAVEMANN (K).
Carcinoembryonic antigen (CEA) in patients with lung cancer.
Correlation with tumor extent and response to treatment.
Dtsch ; Med. Wochenschr., 1977, 102, 1079-1082.
- GROPP (C), LEHMANN (F.G), BAUER (H.W), HAVEMANN (K).
Carcinoembryonic antigen, α_1 Foetoprotein, feritin and α_2 pregnancy associated glycoprotein in the serum of lung cancer patients and its demonstration in lung tumor tissues.
Oncology, 1977, 34, 267-272.
- HALL (R.R), LAURENCE (D.J.R), DARCY (D).
CEA in the urine of patients with urothelial carcinoma.
British Medical Journal, 1972, 3, 609-611.
- HANSEN (H.J), LANCE (K.P), KRUPPEY (J).
Demonstration of an ion sensitive antigen site on carcinoembryonic antigen using Zirconyl Phosphate Gel.
Clin. Res., 1977, 19, 143.
- HENRY (R), MERIADEC (B), PILO (J.L), SALARD (J.L).
Intérêt du dosage de l'antigène carcinoembryonnaire dans le bilan et la surveillance des cancers du sein.
Nouv. Presse Med., 1976, 5, 1233-1238.
- HERBERMAN (R.B), Mc INTIRE (K.E), BRAATZ (J), GAFFAR (S), Mc COY (J), DEAN (J.H) CANNON (G.D).
Antigenic markers associated with lung cancer.
Clinical application of CEA assay. Smposium de NICE, Octobre 1977.
Excerpta Medica Editeur, 1977, 208-218.
- HIRAI (H).
A collaborative clinical study of carcinoembryonic antigen in JAPAN.
Cancer Res., 1977, 37, 2267-2274.
- HUYS (J), KINDT (R).
CEA determination and clinical treatment for cancer.
Lancet, 1976, 1, 637-638.
- KAPLAN (W), ADELSTEIN (J).
The radionuclide identification of tumors.
Cancer, 1976, 37, 487-495.
- KHOO (S.K), MACKAY (I.R).
Carcinoembryonic antigen in serum in diseases of the liver and pancreas.
J. Clin. Path., 1973, 14, 704-799.

KHOO (S.K), WARNER (N.L), LIE (J.T), MACKAY (I.R).

- Carcinoembryonic antigenic activity of tissues extracts : a quantitative study of malignant and benign neoplasms, cirrhotic liver, normal adult and foetal organs.

Int. J. Cancer., 1973, 11, 681-687.

KLEISBAUER (J.P, POIRIER (R), BETTENDORF (A), LAVAL (P).

- Dosage de l'antigène carcinoembryonnaire chez les sujets porteurs de carcinomes primitifs bronchiques.

Nouv. Presse Med., 1976, 5, 1361.

KREBS (B), TURCHI (P), BONET (C), SCHNEIDER (M), LALANNE (C.M), NAMER (N).

- Carcinoembryonic antigen assay in breast and broncho cancer.

Europ. J. Cancer, 1977, 13, 375-376.

KUPCHICK (H.Z), ZAMCHECK (M).

- CEA in liver disease. Isolation from human cirrhotic liver and serum and from normal liver.

Gastroenterology, 1972, 63, 95-101.

LAURENCE (D.J.R), STEVENS (V), BETTELHEIM (R).

- Role of plasma carcinoembryonic antigen in diagnosis of gastro-intestinal, mammary and bronchial carcinoma.

British Medical J., 1972, 3, 605-609.

LAURENCE (D.J.R), MUNRO-NEVILLE (A).

- Foetal antigens and their role in the diagnosis and clinical management of human neoplasms : areview.

Br. J. Cancer, 1972, 26, 335-355.

LOBE (T.E), MARTIN (E.W).

- Use of CEA in diagnosis in jaundice.

New England J. Med., 1977, 296, 341.

LOEWEMSTEIN (M.S), RITTGERS (R.A), KUPCHIK (H.Z).

- CEA assay of ascite and pleural effusions : an adjunct to cytology in the detection of malignancy.

Clin. res., 1976, 24, 378 A

LOGERFO (P), KRUPPEY (J), HANSEN (H.J).

- Demonstration of an antigen common to several varieties of neoplasia.

New Eng. J. Med., 1971, 285, 138-141.

LOGERFO (P), HERTER (F.P), BRAUN (J), HANSEN (H.J).

- Tumor associated antigen with pulmonary antigen.

Annales surgery, April 1972, 175, 495-500.

LOGERFO (P).

- Demonstration of tumor associated antigen in normal colon and lung.

J. Surg. Oncol., 1972, 4, 1-7.

LOIRE (R), BRUNE (J), VITRAY (D), GALY (P).

- La ponction pleurale à l'aiguille d'Abrams. Confrontation entre histopathologie et évolution clinique chez 1578 sujets.

Lyon Med., 1974, 231, 235-242.

- LURIE (B.B), LOEWENSTEIN (M.S), ZAMCHECK (N).
Elevated carcinoembryonic antigen levels and biliary tract obstruction
J.A. MA., 1975, 233, 326-330.
- Mc DONALD (E.A), CHAUVEL (P), NAMER (M), SCHNEIDER (M), and COLL.
Radioimmunoassay of carcinoembryonic antigen in bronchial carcinoma.
Clinical application of ECA assay. Proceedings of symposium NICE, Octobre
1977. Excerpta Medica Editeur, 1977, 187-191.
- MACH (J.P).
Mise au point concernant l'utilisation du dosage d'A.C.E en clinique.
Bulletin du cancer, 1975, 62, 445.
- MACH (J.P).
Diagnostic immunologique du cancer.
Schweiz. Med. Woch., 1975, 105, 1301-1307.
- MACH (J.P), JAEGER (Ph), VIENNY (H), PETTAVEL (J).
ACE et carcinome du gros intestin.
C.M I.m.m., 1977, 29, 8-13.
- MACH (J.P), BERTHOLET (M), JAEGER (P), PETTAVEL (J), WUILLERET (B).
Utilité et limites du dosage de l'antigène carcinoembryonnaire (CEA) dans
la surveillance post-opératoire de malades atteints de carcinomes du co-
lon et du rectum.
Bulletin du cancer, 1976, 63, 551-562.
- Mc KENZIE (C.G), EVANS (I.M), HILLYARD (C.J), HILL (P), CARTERS (S).
Biochemical markers in bronchial carcinoma.
Br. J. cancer., 1977, 36, 700-707.
- Mc SWEEN (J.M.P), ANDERSON (G.H).
The quantitative relationship of CEA to tumor cells of different organs.
Cancer, 1977, 40, 808-812.
- MARCHAND (A).
Etude de la β_2 microglobuline chez 119 cancéreux.
Thèse de médecine, Université de Lyon (Cl. Bernard), mars 1978.
- MARTIN (E.W), KIBBEY (W.E), DI VECCHIA (L), ANDERSON (G), CATALANO (G),
MINTONO (J.P).
CEA : clinical and historal aspects.
Cancer, 1976, 37, 62-81.
- MARTIN (F), KEPPLING (G), GUERRIN (J).
Dosage radioimmunologique de l'A.C.E circulant. Extraction immunoper-
chlorique du sérum.
Arch. Franc. Appar. Dig., 1972, 61, 725-735.
- MASSART (J.P, MERIADEX (B), KIPPLING (C), MARTIN (F).
Antigène carcinoembryonnaire. Alcool et cirrhose.
Bulletin du cancer, 1976, 63, 639-648.
- MERIADEC DE BYANS (B), MARTIN (F).
Description d'une méthode de dosage de l'A.C.E et premiers résultats cli-
niques.
Bulletin du cancer, 1973, 60, 403-410.

- MERACDEC DE BYANS (B), DUCIMETIERE (P), RICHARD (J.L), SALARD (J.L), HENRY (R).
Variations in carcinoembryonic antigen levels correlated with tobacco consumption in normal subjects.
Biomedecine, 1976, 25, 197-198?
- MIGUERES (J), JOUER (A).
Progrès récents dans les examens biochimiques dans les liquides pleuraux.
R;P., 1978, 28, 2062-2073.
- MOORE (T), PHANI DHAR, ZAMCHECK (N), KEELEY (A), COTTLIEB (L), KUPCHIK (H.Z).
CEA in liver diseases. Clinical and morphological studies.
Gastroenterology, 1972, 63, 88-94.
- MOR (C), OREFICE (S), ROCCO (F), FERRARA (R), BRIANCARDI (C), ACCINNI (R), BARTORELLI (A).
A study of plasma CEA by a direct radioimmunoassay method in 1704 cases.
Neoplasma, 1977, 24, 345-352.
- MORIN (P), BARON (A), GAUTIER (H), GONGORA (R), JAMMET (H).
Evolution du taux d'A.C.E au cours du traitement des cancers bronchiques par chimiothérapie.
Bulletin du cancer, 1976, 63, 525-530.
- MUNJAL (D), CHAWLA (P), LOCKICK (J), ZAMCHECK (N).
Carcinoembryonic antigen and phosphohexose isomerase, γ glutamyl transpeptidase and lactate deshydrogenase levels in patients with and without liver metastases.
Cancer, 1976, 37, 1800-1807.
- NEVILLE (A.M), LAURENCE (D.J.R).
Report of the workshop on the carcinoembryonic antigen (CEA). The present position and proposals for future investigations.
Int. J. Cancer, 1974, 14, 1-18.
- NYSTROM (J.S), DYCE (B), WADA (J), BATEMAN (J.R), HAVERBACK (B).
Carcinoembryonic antigen titers on effusion fluid.
Arch. Intern. Med., 1977, 137, 875-880.
- ONIZAWA (S), WATANABE (J), YAGURA (T), YASUTOMI (M), YAMAMURA (Y).
Radioimmunoassay of carcinoembryonic antigen and clinical significance of its level in plasma.
Gann., 1976, 67, 371-378.
- PASCAL (R.R), MESA-TEJADA (R), BENNET (S.J), GARGES (A), FENOGLIO (C.K).
Carcinoembryonic antigen. Immunohistologie identification in invasive and intraepithelial carcinomas of the lung.
Arch. Pathol. Lab. Med., 1977, 101, 568-571.
- PERSIJIR (J.P) et Coll.
The development of a radioimmunoassay for CEA with some applications : clinical evolution of CEA.
J. Of Clinical Chemistry and Clinical Biochemistry, 1976, 14, 377-387.
- PLOW (E.F), EDGINTON (T.S).
Isolation and characterization of a homogeneous species of carcinoembryonic antigen (CEA-S).
Int. J. Cancer., 1975, 15, 748.

POIRIER (R), KLEISBAUER (J.P), LAVAL (P).

Intérêt du dosage de l'A.C.E en cours de l'évolution des carcinomes bronchiques primitifs.

Revue Fr. des maladies respiratoires, 1976, 4, 589-596.

PRIMUS (E.J), WANG (R.H), GOLDENBERG (D.M), HANSEN (H.J).

Localization of human GW 39 tumors in hamsters by radiolabelled hetero-specific antibody to carcinoembryonic antigen.

Cancer Res. 1972, 33, 2977-2932.

PUSZTASZERI (G), MACH (J.P), DYSLI (M).

Démonstration de déterminants antigéniques communs entre l'antigène carcinoembryonnaire digestif et une glycoprotéine extraite des tissus normaux.

Schweiz. Med. Wochr., 1972, 102, 1157-1162.

PUSZTASZERI (K), MACH (J.P).

Carcinoembryonic antigen in non digestive cancerous and normal tissues. Immunochemistry, 1973, 115, 1049-1053.

RENAULT (P).

Diagnostic étiologique des pleurésies à liquide calir par le cyto-diagnostic et par les biopsies de plèvre.

R.P., 1978, 28, 2077-2089.

REUTER (A.M), TIXHON (Ch), DURAISWAMI (S), BRISON (J), FRANCHIMONT (P).

Influences de différentes préparations de CEA comme traceur sur la qualité des dosages radioimmunologiques.

Bulletin du cancer, 1976, 63, 661-670.

REVILLARD (J.P), MANUEL (Y), and all.

Renals diseases associated with tubular proteinura. Proteins in normal and pathological urine.

Karger, Basel. NEW-YORK., 1970, 209-219.

REYNOSO (G), CHU (T.S), HOLYOKE (D), COHEN (E), NEMOTO (T).

CEA in patients with different cancers.

J.A.MA., 1972, 220, 361-365.

ROGERS (G.T).

Heterogeneity of CEA ; implications on its role as atumor marker substance.

Biochimica et biophysica Acta, 1976, 458, 355-373.

SIZARET (P), MARTIN (F).

Presence of CEA in extracts of pulmonary cancers.

Ann. Immunol., 1973, 124, 611.

SIZARET (P), MARTIN (F).

Carcinoembryonic antigen in extracts of pulmonary cancers.

J. Nucl. Cancer Inst., 1973, 50, 807-810.

SHUSTER (J), SILVERMAN (M), GOLD (P).

Metabolism of human carcinoembryonic antigen in xenogeneic animals.

Cancer Research, 1973, 33, 65-68.

SMITH (K), GEHLE (W.D), NEWMAN (J.J), STANDLEY (D), VOLTZ (P).

An approach to the serodiagnostic of human lung cancer.
Cancer, 1976, 38, 157-165.

SROUSSI (J.C).

A propos de l'antigène carcinoembryonnaire : etude de dosages dans le liquide céphalo-rachidien.

Thèse de Médecine. Université Claude Bernard, LYON, mars 1978.

STANFORD (C.F), NEVILLE (A.M), LAURENCE (D.J.R).

Concurrent assays of plasma and pleural effusion levels of carcinoembryonic antigen in the diagnosis of pulmonary disease.

Lancet, 1978, 1, 53.

STEVENS (D.P), MACKAY (I.R).

Increased carcinoembryonic antigen in heavy cigarette smokers.

The lancet, 1973, 1, 1238-1239.

TOURAIN (R), DAVID (D), BERNARD (J.P), BONNANOUR (Ch), PASQUER (P).

Le rendement actuel des prélèvements fibroscopiques (biopsies et brosse) dans le diagnostic des cancers bronchopulmonaires.

Lyon Médical., 1977, 238, (14), 123-124.

TRONCONE (L), SALVO (D), LA VECCHIA (F), MARTINO (F), PASTORE (G).

CEA assay in the follow-up of patients with intragastrointestinal malignancies.

Bulletin du cancer, 1976, 63, 495-504.

TROUPEL (S), VON KLEIST (S), BURTIN (P).

Dosage radioimmunologique du CEA et du NCA dans le sérum du nouveau-nés à terme et de prématurés.

Bulletin du Cancer, 1976, 63, 655-660.

VELTRI (R.W), MENGOLI (H.F), MAXIM (P.E), WESTFALL (S), GOPO (J.M), HAUANG (G.W), SPRINKLE (P.M).

Isolation and identification of human lung tumor associated antigens.

Cancer Resp., 1977, 37, (5), 1313-1322.

VINCENT (R), CHU (T), GUTTIEREZ (P), STEGEMANN (P), MADAJEVICZ (S).

Carcinoembryonic antigen as a monitor of successful surgical resection in 130 patients with carcinoma of the lung.

Clinical application of CEA assay, Symposium de NICE, octobre 1977.
175-180.

VINCENT (R.G), CHU (T.M), FERGEN (T.D), OSTRANDER (M).

CEA in 228 patients with carcinoma of the lung.

Cancer, 1975, 36, 2069-2076.

VINCENT (R.G), CHU (T.M), BUFFALO (N.Y).

CEA in patients with carcinoma of the lung.

The journal of Thoracic Cardiovascular Surgery, ST LOUIS, 1973, 66, 320-328.

VLAOUTIV (A.O).

Carcinoembryonic antigen in pleural effusion.

Lancet, 1978, 19, 423-424.

VRBA (R), ALPERT (E), ISSEL BACHER (K.J).

Immunological heterogeneity of serum carcinoembryonic antigen.
Immunochemistry, 1976, 13, 87.

VON KLEIST (S), TROUPEL (S), KING (M), BURTIN (M).

Etude comparative du taux sérique du NCA et du CEA. Evaluation de l'intérêt clinique.

Bulletin du cancer, 1976, 63, 627-632.

VON KLEIST (S), BURTIN (P).

Localisation cellulaire d'un antigène embryonnaire de tumeurs coliques humaines.

Int. J. Cancer, 1969, 4, 874-879.

ZANGERLE (P.F), REUTER (A), HENDRICK (J.C), NOGAREDE (J), COLIN (C), FRANCHI-MONT (P).

Antigens of cancerous origin in various neoplastic diseases.

Bulletin du cancer, 1976, 63, 689-698.

oOOo

